

OVER DE PERIPHERE REGULATIE
DER ADEMHALING DOOR INWER-
KING VAN KOOLZUUR OP HET
ZENUWWEEFSEL IN DE LONGEN

DOOR

M. N. J. DIRKEN

OVER DE PERIPHERE REGULATIE DER ADEMHALING DOOR INWER- KING VAN KOOLZUUR OP HET ZENUWWEEFSEL IN DE LONGEN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
Dr. G. F. ROCHAT, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE, TEGEN DE
BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
DONDERDAG 20 MEI 1937, DES NAMIDDAGS
TE 3.30 UUR PRECIES

DOOR

MARINUS NICOLAAS JOSEPH DIRKEN

GEBOREN TE ALKMAAR



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154010_0035

VOORWOORD.

Toen ik, nu reeds meerdere jaren geleden, als student in Uw laboratorium in Amsterdam mijn eerste onderzoek verrichtte, hebt Gij, Hooggeleerde BUYTENDIJK, hooggeachte Promotor, als eerste door Uw woord en door Uw voorbeeld mijne belangstelling gewekt voor het wetenschappelijk onderzoek, maar meer dan dat hebt Gij mij geleerd, hoe het experiment slechts een hulpmiddel moet zijn in dienst van het streven om de harmonie der levensverrichtingen te verstaan. Deze meer theoretische instelling, welke Uwe eigen onderzoekingen in zoo bijzondere mate kenmerkt, heeft in de daaropvolgende jaren de richting bepaald van mijn denken en evenzeer van mijne wijze van werken. Dat Gij, niettegenstaande deze laatste niet zelden aanmerkelijk afweek van Uw eigen opvattingen, mij toch steeds volkomen vrijheid van onderzoek toestond, heb ik immer op prijs weten te stellen. Doch behalve voor het aandeel, dat Gij hebt gehad aan mijne wetenschappelijke vorming, is het mij een behoefte U dank te betuigen voor het persoonlijk karakter, dat Gij aan onze samenwerking hebt willen verleen.

In het begin van het onderzoek, dat aan dit proefschrift ten grondslag ligt, is het Uwe operatieve vaardigheid geweest, Zeergeleerde VAN DISHOECK, die de uitvoering van het vooraf ontworpen plan mogelijk maakte. Maar ook voor Uwe hulp en belangstelling bij het verdere verloop van het onderzoek ben ik U grooten dank verschuldigd.

In den loop van jaren heb ik de samenwerking met de wetenschappelijke, zoowel als met de technische staf van het Physiologisch en van het Physiologisch-Chemisch Laboratorium, als een bijzondere leeren waardeeren. Doch vooral Gij, Zeergeleerde BRINKMAN, zijt mij en door Uwe uitgebreide kennis en door Uwe belangstelling ook voor vraagstukken, welke buiten Uw eigen onderzoeksgebied liggen, herhaaldelijk tot steun geweest. Het is daarom, dat ik U met name dank zeg.

Maar ook aan ieder der overigen ben ik dank verschuldigd en in het bijzonder aan het technisch personeel van het Physiologisch Laboratorium voor de bereidwilligheid om ten allen tijde mij ten dienste te staan, indien mijne onderzoekingen dit eischten.

INHOUD.

PROBLEEMSTELLING	1
LITERATUUR	6
<i>a.</i> Histologische waarnemingen	6
<i>b.</i> Onderzoekingen over de inwerking van prikkelen- de dampen in de diepere luchtwegen	7
<i>c.</i> Onderzoekingen over de actiestroomen van de sensibele longvagus	10
<i>d.</i> Enkele indirecte bewijsgronden voor het bestaan van een gevoeligheid der longen voor koolzuur . . .	12
<i>e.</i> Onderzoekingen door middel van de gekruiste cir- culatie volgens FREDERICQ	13
<i>f.</i> Overzicht en critische beschouwingen van de in de literatuur aanwezige gegevens	17
METHODE	23
<i>a.</i> Voorwaarden, waaraan de methode moet voldoen en ontwerp van de gebruikte werkwijze	23
<i>b.</i> Keuze van proefdier en van narcosemiddel	30
<i>c.</i> Beschrijving der operatie	32
<i>d.</i> Beschrijving van de proefopstelling	35
<i>e.</i> Contrôle der methode	42
RESULTATEN	45
<i>a.</i> Gevoeligheid der longreceptoren voor koolzuurcon- centraties beneden de normale alveolairspanning . . .	45
<i>b.</i> Gevoeligheid van de longreceptoren voor koolzuur- concentraties boven de normale alveolairspanning . .	51
<i>c.</i> Gevoeligheid van de longreceptoren voor verande- ringen in het zuurstof- en het stikstofgehalte der alveolairlucht	53
<i>d.</i> Zenuwbanen waarlangs de impuls verloopt	54
<i>e.</i> Bespreking van de omstandigheden, welke van in- vloed zijn op de grootte van het waargenomen effect .	55
<i>f.</i> Bespreking van de resultaten in verband met vroegere onderzoekingen	62
<i>g.</i> De beteekenis van het waargenomen verschijnsel . .	64
SAMENVATTING.	
LITERATUUROPGAVE.	

PROBLEEMSTELLING.

Wanneer men de gegevens, welke door het physiologisch onderzoek over de ademhaling bekend zijn geworden, in onderling verband tracht te rangschikken dan blijken verreweg de meesten ongedwongen in twee groote groepen ondergebracht te kunnen worden. De eerste groep wordt gevormd door het complex van verschijnselen, dat wij de „*gasuitwisseling*” willen noemen, en omvat alle factoren, welke bij de uitwisseling van gassen in de long een rol spelen vanaf de gebonden toestand in het bloed tot de buitenlucht of omgekeerd. Tot de tweede groep behooren de beschrijving en de analyse van het „*ademen*”, dus van de totaliteit der adembewegingen, het automatisch tot stand komen van deze en de reflectorische invloeden door prikkels tijdens de beweging zelve in longen, spieren, slijmvliezen enz. opgewekt. Dit senso-motorisch complex van verschijnselen duiden wij aan met het „*ademen*”.

Het uiteenvallen van de resultaten van het physiologisch onderzoek in deze beide groepen is niet toevallig, maar schijnt mij veeleer een afspiegeling te zijn van een toestand, die in werkelijkheid in het organisme bestaat. Want wanneer we de ademhaling, welke zoowel de uitwisseling van gassen tusschen bloed en buitenlucht als de gecoördineerde adembewegingen omvat, als een functioneele eenheid onderscheiden van de andere functies van het organisme, zoo lijkt mij dit slechts mogelijk, indien we haar zien als de samenwerking van de beide ondergeschikte eenheden, waaruit zij is opgebouwd. Zoowel de *gasuitwisseling* als het *ademen* bestaat wederom uit een aantal processen, welke in onderling verband samenwerken om een gemeenschappelijke taak te vervullen en bezit zodoende de kenmerken van een functioneele eenheid, zonder dat daardoor wordt uitgesloten, dat enkele van deze samenwerkende processen tegelijkertijd in dienst van andere verrichtingen van het lichaam staan.

De functie van de processen, die de *gasuitwisseling* tusschen bloed en buitenlucht hebben te verzorgen, is in hoofdzaak gericht op het transport van zuurstof van buiten naar het bloed en dat van koolzuur in tegengestelde richting en wel in zoodanige omvang als door de oogenblikkelijke behoefte van het organisme wordt vereischt. Dit transport heeft als basis de physische wetten, welke het oplossen en de diffusie van gassen in vloeistoffen beheerschen en de chemische en physico-chemische reacties, welke een voldoende snelle binding van zuurstof en loslaten van koolzuur in het bloed mogelijk maken. Maar deze physische en chemische processen zijn passieve hulpmiddelen voor de uitvoering van de functie. Het ingrijpen van *actief* variabele, physiologische processen zooals bloeddorstrooming der longcapillairen, luchtversching der alveolen en misschien ook zelfs van een nerveus regelbare permeabiliteit der longwand is echter noodig om het transport aan de omstandigheden aangepast te houden. Slechts door de medewerking van deze factoren is een evenwicht tusschen het zuurstofverbruik en de koolzuurproductie eenerzijds en de toe- en afvoer van deze gassen anderzijds binnen physiologische grenzen gewaarborgd.

Nu staat van deze physiologische factoren b.v. de doorstrooming van het capillaire gebied der longen niet uitsluitend in dienst van de *gasuitwisseling*, maar vormt tegelijkertijd een belangrijk onderdeel van een andere functioneele eenheid n.l. de lichaamscirculatie. Het onderzoek der laatste jaren heeft echter door het aantoonen van het bestaan van z.g. physiologische atelektasen, en van reservecapillair gebieden, een aantal gegevens verzameld, welke de veronderstelling rechtvaardigen, dat een aantal alveolengebieden, die doorstroomd worden, weinig worden geventileerd en ook omgekeerd, dat door de afsluiting van capillairen in groepen van geventileerde alveolen een geringe bloedstroom plaats vindt. In het eerste geval echter is het, aan de uitwisseling van gassen deelnemende longoppervlak binnen zekere grenzen onafhankelijk van de uitgebreidheid van het capillaire stroombed in de longen en is een regulatie der *gasuitwisseling* mogelijk, onafhankelijk van de bloedhoeveelheid, welke per tijdseenheid de longen passeert.

Maar niet alleen de bloeddorstrooming der longcapillairen,

ook de tweede actief variabele component der *gasuitwisseling* n.l. de luchtverversching der alveoli, staat in nauw verband met een andere functioneele eenheid.

De ventilatie der alveolen hangt immers af van de door de adembewegingen per minuut verplaatste hoeveelheid lucht, dus van de wijze van *ademen*. Nu kunnen de adembewegingen, behalve met de *gasuitwisseling*, nog met andere functies samenwerken zooals bij het spreken of zingen of bij de warmtepolypnoe van dieren het geval is. Ook in deze samenhang is de beteekenis van het bestaan van physiologische atelektasen en reservecapillairen in de long duidelijk, daar door het slecht doorstroomen van gebieden, welke wel geventileerd worden de mogelijkheid is gegeven van een versterkte ventilatie zonder toename van de uitwisseling van gassen.

Hierdoor en door het doorstroomen van minder goed geventileerde groepen van alveolen is een regulatie mogelijk van het longoppervlak, dat aan de *gasuitwisseling* ten dienste staat. Dit kan echter alleen plaats vinden, wanneer er een nauwe samenwerking van de bloedvaten en de luchtwegen der longen bestaat, zoowel onderling als ook in verband met de passief meewerkende physische en chemische factoren. Alleen hierdoor kan de taak der *gasuitwisseling* worden vervuld, welke is het bewaren van een adaequaat transport van koolzuur en zuurstof, niettegenstaande wisselingen in de circulatie en ventilatie der longen.

Zooals we hebben gezien is de per minuut verplaatste hoeveelheid lucht een component zoowel van de *gasuitwisseling* als van de wijze van *ademen*, dus van de totaliteit der bewegingen. Deze laatsten kunnen, ingelascht in andere functies zonder bezwaar voor de uitwisseling van gassen in intensiteit, amplitudo, frequentie en uitgangsstand varieeren, indien maar niet de minutenventilatie al te zeer verandert. Binnen zekere grenzen kan, zooals is aangetoond, de *gasuitwisseling* zichzelf reguleeren, maar worden deze grenzen overschreden dan is correctie door middel van adembewegingen noodzakelijk. Het gevolg van deze correctie is dan een vermeerdering of vermindering van de per minuut verplaatste luchthoeveelheid, zoodat het evenwicht der *gasuitwisseling* kan worden hersteld.

Voor het tot stand komen van dit herstel is dus de medewerking van het *ademen* d.w.z. van de totaliteit der adembewegingen, noodig, hetwelk, evenals de *gasuitwisseling* een functioneele eenheid is en waarvan de samenstellende deelen door hunne harmonische samenwerking de totale adembeweging leveren. De oude schakelingstheorie van HERING en BREUER, volgens welke het ademen zou bestaan uit achter elkaar verloopende ademphasen, van welke de aflopende reflectorisch de volgende inschakelt, wordt in den laatsten tijd meer en meer verlaten. Men is daarentegen geneigd om aan te nemen, dat in de impuls, welke bij den aanvang der inspiratie door het centrum wordt uitgezonden, de geheele te verwezenlijken ademhaling als het ware reeds in de kiem aanwezig is en dat de rekkingsreflexen der longen, de eigen reflexen der ademhalingspijpen en mogelijk ook de andere reflexen, welke ten gevolge van de adembewegingen zelf optreden, geen andere werking hebben dan het aanpassen van de in wording zijnde adembeweging aan de oogenblikkelijke omstandigheden. Deze nieuwere beschouwingswijze legt een bijzondere nadruk op de harmonische samenwerking der talrijke processen, welke actief zoowel als passief deelnemen aan het tot stand komen van een ademhaling en ziet aldus in de totaliteit der adembewegingen, n.l. het *ademen*, een functioneele eenheid.

Zooals reeds is uiteengezet, is de minuutventilatie der longen een component zoowel van het *ademen* als van de andere hier besproken functioneele eenheid n.l. de *gasuitwisseling*. Beide zijn echter ten deele van deze grootheid *onafhankelijk*, immers een groote variatie der adembewegingen in intensiteit, amplitudo, tijdsduur en uitgangsstand is mogelijk, zonder dat de per minuut verplaatste luchthoeveelheid zich wijzigt, terwijl het, zooals we gezien hebben, waarschijnlijk is, dat ook de uitwisseling van gassen tengevolge van het aanpassingsvermogen van de alveolaircirculatie en -ventilatie binnen zekere grenzen van de totale longventilatie onafhankelijk is. Geen gegevens staan ons nu reeds ten dienste, welke aanwijzen tot *hoever* in dit laatste geval deze onafhankelijkheid zich uitstrekt, maar wel is sinds geruimen tijd bekend door middel van welke *prikkel*, bij het overschrijden der grenzen, de hulp der adembewegingen wordt ingeroepen.

Algemeen wordt thans in dit opzicht de beteekenis van koolzuur erkend, daar stijging van de koolzuurspanning in de alveoli en in het arterieele bloed vermeerdering, daling daarentegen vermindering van de minuutventilatie der longen veroorzaakt. Theoretisch staan twee wegen open waarlangs de prikkel, opgewekt door de veranderde koolzuurspanning, bij het centrum, vanwaar de impuls der gecoördineerde adembewegingen uitgaat, kan aankomen, n.l. òf langs de longzenuwen òf langs de bloedbaan. Beide mogelijkheden zijn de bron geweest van een groot aantal onderzoeken en de literatuur over dit probleem der ademhalingsphysiologie grijpt terug tot vóór honderd jaar (MARSHALL HALL 1837) en dateert aldus van een tijd toen men zelfs omtrent de aard der prikkel nog geen zekerheid bezat.

Sindsdien is deze strijdvraag blijven bestaan, niettegenstaande in het begin dezer eeuw, vooral door het werk van J. S. HALDANE, de groote beteekenis van de centrale ademregulatie, d.w.z. de regulatie door de inwerking van het langs de bloedbaan getransporteerde koolzuur rechtstreeks op het centrum, onomstootelijk is vastgesteld. Echter heeft, zooals uit het hierna volgende literatuuroverzicht moge blijken, de periphere ademregulatie, volgens welke het koolzuur zou inwerken op de zenuwuiteinden in de longen en de hier ontstane impuls langs de zenuwen naar het centrum zou worden voortgeleid, tot in de laatste jaren haar voorvechters gevonden, die ten deele steunend op de uitkomsten van hunne experimenten, ten deele aan de hand van klinische waarnemingen hare belangrijkheid betoogen.

Daar voor het verstaan van de samenwerking tusschen de beide, in de voorgaande bladzijden beschreven, functioneele eenheden (*ademen* en *gasuitwisseling*), de kennis der *hulpmiddelen*, waarmede deze samenwerking tot stand komt, van primair belang is en zoowel de argumenten, welke voor het bestaan van een periphere ademregulatie pleiten als die, welke daartegen worden aangevoerd, mij niet afdoende voorkwamen, heb ik getracht langs een geheel nieuwe weg experimenteel dit vraagstuk tot een oplossing te brengen.

Van deze experimenten zal in de volgende bladzijden verslag worden gegeven.

LITERATUUR.

a. Histologische waarnemingen.

De intrapulmonale luchtwegen dragen in hunne wand uitgebreide vertakkingen van sensibele zenuwen, welke ten minste bij het konijn volgens LARSELL (1) voornamelijk vagusvertakkingen zijn, omdat uit proeven, door hem in samenwerking met MANSON (2) verricht, bleek, dat na eenzijdige vagotomie homolateraal vrijwel alle sensibele zenuweinden degenereeren. Ze bevinden zich bij voorkeur op de vertakkingsplaats van bronchiën en bronchioli tot aan de ingangen der infundibula toe. Aan die der groote bronchiën schrijft LARSELL een tactiele functie toe n.l. het reageeren op prikkeling door vreemde lichamen of slijmpropfen in overeenstemming met de proeven van LARSELL en BURGET (3), welke aantoonen, dat de splitsingen der luchtwegen gevoelig zijn voor mechanische prikkeling (aanraken met een haar). De functie der sensibele zenuweinden der fijnere luchtwegen is niet experimenteel vastgesteld, doch wordt verondersteld die der rekkingsreceptoren van de HERING-BREUER-reflex te zijn, door welke, zooals bekend, de van het centrum uitgaande inspiratie-impuls wordt aangepast aan de vullings-toestand der longen. Al deze sensibele zenuweinden, als „plain muscle spindles” door LARSELL beschreven, liggen in de gladde spiermantel der bronchiën en werden later door LARSELL en DOW (4) ook bij den mensch gevonden. Deze vondsten zijn zoowel door GAYLOR (5) als door SUNDER PLASMANN (6) bevestigd en ook deze beide onderzoekers beschouwen de zenuweinden der fijnere luchtwegen zoowel om hun vorm als om hun ligging geschikt voor het ontvangen van rekkingsprikkelers en daarom als de waarschijnlijke receptoren van de HERING-BREUER-reflexboog. In dit verband wijst SUNDER PLASMANN op de overeenkomst in bouw tusschen deze receptoren en die, welke door hem en F. DE CASTRO (7) in de sinus caroticus werden be-

schreven en waaraan een soortgelijke functie moet worden toegekend.

Behalve deze dieper in het weefsel liggende receptoren bevindt zich, zoowel volgens SUNDER PLASMANN als volgens GAYLOR, in de wand der kleine bronchiën nog een ander systeem, dat vlak onder de oppervlakte in het epitheel eindigt en dat volkomen gescheiden is van het eerstgenoemde. De normale functie hiervan is onbekend; GAYLOR maakt slechts de veronderstelling, dat in pathologische gevallen de, door epitheelafstooting vrijkomende zenuweinden de oorzaak kunnen zijn van een sterke neiging tot hoesten. Nog te vermelden is verder, dat volgens GAYLOR de verschillende receptoren door intrinsieke reflexbogen via de bronchiaalplexussen in verbinding staan zoowel met de spiervezels als met de bloedvaten en de klieren der bronchiaalwand, zoodat een locale prikkel niet alleen een centraal effect te weeg kan brengen als b.v. hoesten, maar ook plaatselijke reactie zou opwekken, zooals b.v. sterke slijmsecretie en mogelijk ook peristaltiek der bronchiaalspierrok.

b. Onderzoekingen over de inwerking van prikkelende dampen in de diepere luchtwegen.

Daar in het overige longweefsel geen zenuweinden aanwezig zijn, moeten de beide gevoelsqualiteiten, welke men weet, dat de longen bezitten, toegeschreven worden aan de zenuwvertakkingen, die zich volgens de boven vermelde histologische waarnemingen in de wand der fijnere luchtwegen bevinden en welke o.a. SUNDER PLASMANN beschrijft als systemen van „mächtige Rezeptorenfelder”. De eerste der beide gevoelsqualiteiten is de sensibiliteit der long voor mechanische prikkels (rekking), daar bekend is, dat volumeverandering der longen de ademhaling beïnvloedt en dat de hiertoe behorende rekkingsimpulsen uitsluitend over de vagus verlopen, de andere is de gevoeligheid voor chemische prikkels, waarvan men weet, dat het inademen van sommige gassen en dampen in de diepere luchtwegen ademveranderingen ten gevolge heeft. Maar evenmin als men zich tot nu toe een duidelijk beeld heeft kunnen vormen over het effect

van de mechanische prikkelbaarheid der longreceptoren, aangezien, hetgeen hierbij plaats vindt, veel ingewikkelder blijkt te zijn dan de eenvoudige „Selbststeuerung der Atmung” van HERING en BREUER, evenmin is men het eens over de gevolgen van de chemische prikkeling der sensibele zenuweinden van de diepere luchtwegen. Het verschil in meening over dit laatste is zelfs nog grooter, daar dit niet alleen het effect van de prikkel betreft, maar er evenzeer onzekerheid bestaat omtrent de banen waarlangs deze reflexen verlopen. Aangezien het vraagstuk van de gevoeligheid van het longweefsel voor chemische prikkels in het algemeen nauw samenhangt met ons probleem, is het noodig, dat we door enkele grepen uit de literatuur ons omtrent de tegenwoordige stand ervan oriënteren.

Het verschil in effect optredende als gevolg van inhalatie van prikkelende dampen (ammoniak, tabaksrook) in de bovenste of in de onderste luchtwegen, door KRATSCHMER het eerst aangetoond, wordt van de latere onderzoeken o.a. door SCHOEN en HEMPEL bevestigd (8, 9, 10). Deze onderscheiden bij konijnen slappe en gespannen apnoe al naar gelang de tonus der ademspieren (thorax, diaphragma) afneemt of toeneemt tengevolge van de prikkeling. Slappe apnoe volgt op inblazen van ammoniak en rook in de bovenste luchtwegen (KRATSCHMER-reflex), gespannen apnoe treedt op als deze dampen door de tracheaalcanule in de diepere luchtwegen wordt geaspireerd. GRAIGIE (11) daarentegen beschrijft, dat inblazen van ammoniak en etherdamp in de canule bij honden een versterkte expiratie veroorzaakt, gevolgd door een expiratoire apnoe. LARSELL en BURGET (3) zagen bij aspiratie van prikkelende dampen in de longen bij konijnen hoeststooten optreden.

MAYER, MAGNE en PLANTEFOL (12) vermelden zoowel bij honden als bij konijnen het optreden van abrupte expiraties gevolgd door enkele gesaccadeerde ademhalingen en daarna, indien de inhalatie wordt voortgezet, een versnelling der ademhaling: „il paraît une véritable polypnée”. Het is onwaarschijnlijk dat de uiteenlopende resultaten van deze, zoowel als van andere soortgelijke onderzoeken uitsluitend zijn terug te voeren tot die factor, welke de uitkomst van zoo menig experiment der reflexphysiologie onberekenbaar maakt n.l. de indivi-

duele gevoeligheid van proefdieren voor narcotica, daar verzuimd is die voorzorgen te nemen, waardoor deze experimenten onderling vergelijkbaar worden.

Als eerste mag worden genoemd, dat geen der onderzoekers aangeeft in welke concentratie de door hen aangewende damp zich in de alveolaire lucht bevindt of zelfs maar de concentratie in de inademingslucht opgeeft, waarbij, in dit laatste geval, dan echter nog steeds de ventilatie van het dier een ongewisse factor blijft vormen. Hierdoor echter is de intensiteit der gebruikte prikkel in de verschillende proeven niet te vergelijken, terwijl toch bekend is, dat het effect van prikkeling o.a. van de prikkelsterkte afhangt.

Vervolgens mag men veronderstellen, dat de ingeademde damp spoedig in het door de longen stroomende bloed wordt opgenomen en zich aldus de centrale, via het bloed getransporteerde prikkel voegt bij de peripheer werkzame. Bovendien bestaat de mogelijkheid, dat de in het bloed opgeloste stof ook nog op andere plaatsen dan centraal prikkelend werkt. Een voorbeeld hiervan is H_2S waarvan HAGGARD en HENDERSON (13) aangeven, dat inademen van 0.1 % gedurende 15—20 minuten een zeer sterke hyperventilatie veroorzaakt, welke na dien tijd overgaat in een apnoe zóó diep, dat men kunstmatige ventilatie moet toepassen om het dier te redden. WINDER en WINDER (14) hebben aangetoond, dat dit effect na denervatie van de carotissinus sterk afneemt en na daarop volgende vagotomie geheel verdwijnt, zoodat de prikkel noch centraal, noch peripheer in de longen het sterkst schijnt aan te grijpen, maar via het bloed op de carotissinus werkt.

Uit bovenstaande overwegingen blijkt duidelijk, dat, indien men de gevoeligheid van het longweefsel voor een of andere chemische prikkel wenscht te onderzoeken, het noodzakelijk is om te voorkomen dat het gas of de damp, welke men laat inademen, via de circulatie andere eveneens gevoelige weefsels kan bereiken. Wel heeft men getracht deze moeilijkheid te omzeilen door na te gaan wat de gevolgen zijn van de doorsnijding van een of meer der sensibele longzenuwen, maar de verkregen resultaten zijn weinig overeenstemmend. Zoo vindt ROGER (15), dat het effect van chemische longprikkeling na vagotomie on-

veranderd blijft bestaan; MAYER, MAGNE en PLANTEFOL (12) daarentegen vermelden een volledig verdwijnen na vagusdoorsnijding zoowel bij honden als bij konijnen.

GRAIGIE (11) vindt het effect „entirely unaffected by section of the vagi” en neemt dan ook aan dat bij honden de afferente prikkels via de sympathicus naar de medulla verlopen. LARSELL en BURGET (3) beschrijven een volledig verdwijnen na vagotomie in overeenstemming met de histologische waarneming van LARSELL en MANSON (2), dat na eenzijdige vagusdoorsnijding homolateraal vrijwel alle zenuweinden degenereren. BROOKHARDT, STEFFEINEN en GESELL (16) daarentegen hebben nog kort geleden aangetoond, dat de werking van irriterende gassen blijft bestaan na vagusdoorsnijding.

Tusschen al deze tegenstrijdigheden nemen de resultaten van CROMER, YOUNG en IVY (17) een middenstand in, daar deze onderzoekers vonden, dat pas na doorsnijding van de vagi en exstirpatie van de ganglia stellata het effect is verdwenen en dat bij honden vagotomie zoowel als stelletomie alleen onvolgende is. Ook mag in dit verband de waarneming van PI SUÑER (18) nog worden vermeld, dat kort na vagotomie de prikkelende werking van hooge koolzuurconcentraties op de zenuwuiteinden in de long blijkt te zijn verdwenen, maar na eenige tijd weer terug keert.

c. Onderzoekingen over de actiestroomen van de sensibele longvagus.

Het hierboven medegedeelde toont voldoende aan, dat men bij het onderzoek van de sensibiliteit van het longweefsel voor een of ander gas weinig heil kan verwachten van de bestudeering van uitvalverschijnselen tengevolge van doorsnijding van de longzenuwen. Een andere vraag is echter in hoeverre voor dit doel de registratie van de actiestroomen van de zenuwen van dienst zou kunnen zijn.

Voor zoover mij bekend is, heeft men zich uitsluitend bepaald tot de vagus, waarbij dan de actiestroomen van de periphere stomp werden geregistreerd. De latere onderzoekers op dit gebied ADRIAN (19, 20), KELLER en LOESER (21), PARTRIDGE (22)

werkten met gecurariseerde dieren om spontane variaties der actiestroomen uit te sluiten; de kunstmatige ventilatie der longen gaf regelmatige toename en afname der actiestroomen tengevolge van de regelmatige longrekking, maar of de ventilatie met lucht of met koolzuurmengsels (10 % CO_2 en hoger) geschiedde, gaf volstrekt geen verandering van het vagogram. Vandaar dan ook, dat ADRIAN tot de conclusie komt, dat de opstijgende vagusactiestroomen alléén stammen van de „stretch-receptors”, die door veranderingen in het volume der longen geprikkeld worden en dat deze evenals de „stretchreceptors” van de spieren zeer ongevoelig zijn voor alle ander dan mechanische invloeden, terwijl PARTRIDGE als resultaat van haar proeven besluit: „There is no evidence that carbon dioxide acts on the peripheral sensory endings of the pulmonary vagus”.

Men moet echter voorzichtig zijn met het maken van gevolgtrekkingen uit de resultaten van deze onderzoekers, omdat de door hen gebruikte techniek (oscillograaf of snaargalvanometer met versterkerinstallatie) van de actiestroomcurven niet de vorm der afzonderlijke impulsen, maar slechts hun frequentie en van ieder de totale intensiteit kan weergeven.

HEINBECKER (23) en later HEINBECKER en O'LEARY (24) analyseerden bij hond, kat en konijn door middel van gedeeltelijk afklemmen der zenuw volgens GASSER en ERLANGER (25) en door middel van gedoseerde prikkeling het gecompliceerde vagogram, dat door de cathodestraal oscillograaf van iedere langs de zenuw verloopende impuls wordt opgeteekend, een techniek, welke o.a. ook RIJLANDT (26, 27) heeft gebezigd. Zij vinden naast de sensibele vezels der „stretchreceptors” nog andere afferente vezels verlopen, van welke hen echter niet gelukt is de functies op te sporen.

De auteurs zelf geven aan, dat prikkeling van deze vezels pijngewaarwording kan opwekken.

Pijngewaarwording in de longen wordt wel beschreven o.a. bij hypertoniker, maar het is niet wel aan te nemen, dat dit de eenige functie van de door HEINBECKER en O. LEARY beschreven „pijnvezels” zou zijn.

HAMMOUDA en WILSON vermelden in enkele publicaties (28, 29) het bestaan van „accelerator fibres” in de vagus, welke

bij prikkeling ademversnelling zouden geven, maar de identiteit van deze met de bovengenoemde sensibele vagusvezels is niet aangetoond.

Zoowel de pijnimpulsen van HEINBECKER en O. LEARY als de ademversnellende impulsen van HAMMOUDA en WILSON (30) worden door de MATTHEWS oscillograaf niet geregistreerd, en vandaar dat men eenige reserve in acht dient te nemen bij het aanvaarden van de vroeger vermelde conclusies van ADRIAN en van PARTRIDGE over de ongevoeligheid der longen voor koolzuur.

d. Enkele indirecte bewijsgronden voor het bestaan van een gevoeligheid der longen voor koolzuur.

Enkele waarnemers hebben beproefd om langs indirecte weg de gevoeligheid der longen voor chemische prikkels en met name voor koolzuur en zelfs het bestaan van een periphere ademregulatie aan te toonen. Een dezer is EPPINGER (31), die op grond van klinische waarnemingen geneigd is om een periphere regulatie aan te nemen en wel zoodanig, dat volgens hem het reflectorische moment het eerste is en pas als het ademcentrum hierop niet reageert zou de haematogene prikkel een rol spelen.

Hij gaat uit van de klinische waarneming, dat er een eng verband blijkt te bestaan tusschen longstuwing en dyspnoe; zoo vindt men, niettegenstaande sterke cyanose, zelden dyspnoe bij pulmonaalsklerose en ook bij cardiaalasthma verdwijnt de kortademigheid, wanneer het rechter hart het gaat opgeven.

Volgens EPPINGER is de sterke cyanose een aanwijzing, dat ook in deze gevallen de circulatie te kort schiet en de afwezigheid van dyspnoe kan volgens hem alleen worden verklaard of wel door het ontbreken van de stuwingshyperaemie der longen of wel door de hoogere koolzuurspanning in de alveolen.

Om de laatstgenoemde veronderstelling op de proef te stellen werd bij honden een groote hoeveelheid koolzuur in de vena jugularis of femoralis ingespoten, waardoor sterke hyperventilatie optrad zonder dat het koolzuurgehalte, de koolzuurspanning of het zuur/base evenwicht van het arterieele bloed merkbaar veranderde, maar wel worden groote hoeveelheden

koolzuur uitgeademd, zoodat EPPINGER tot de conclusie komt, dat alleen de alveolaire koolzuurspanning sterk gestegen is en deze periphere prikkel alleen reeds voldoende is om de ademhaling aan te zetten.

Op grond van talrijke klinische waarnemingen ziet FREY (32) de dyspnoe uitsluitend als direct gevolg van de stroomings-hyperaemie, daar volgens hem de stuwingslong als het ware aan „eine Kompression von innen” is blootgesteld. De experimenten van EPPINGER acht hij weerlegd door het feit dat inspuiten van melkzuur en phosphorzuur in de art. pulmonalis geen ander effect heeft op de ademhaling dan inspuiten in de carotis, terwijl toch in het eerste geval de longreceptoren vóór het centrum en in het tweede geval uitsluitend het centrum zou geprikkeld worden.

Opmerkelijk zijn ook de resultaten van SCOTT (33), welke vindt, dat na dubbelzijdige vagotomie de reactie der ademhaling op het inademen van koolzuur veel onzekerder is geworden, de regulatie is veel minder volledig, zoodat grootere schommelingen in de alveolaire koolzuurspanning optreden.

Daarenboven verandert volgens SCOTT na vagotomie op het ademen van koolzuur uitsluitend de diepte en niet de frequentie, hetgeen BARCROFT en MARGARIA (34) bij katten eveneens waarnemen, maar wat door PI SUÑER (18) en ook door GESELL en MOYER (35) bij honden niet wordt bevestigd, daar hier sterk individueele verschillen blijken te bestaan.

e. Onderzoekingen door middel van de gekruiste circulatie volgens FRÉDÉRICQ.

Van al deze indirecte argumenten gaat echter slechts een beperkte bewijskracht uit; van veel meer belang voor ons probleem zijn een groep experimenten, waarin getracht wordt het vraagstuk der periphere koolzuur-werking rechtstreeks op te lossen door operatief een zoodanige situatie te scheppen, dat de periphere nerveuze regulatie, indien deze bestaat, haar werking kan ontplooiën, zonder dat de haematogene regulatie in actie komt en het effect vertroebelt.

Van de onderzoekers, die op deze wijze te werk zijn gegaan,

waren de eersten PI SUÑER en BELLIDO (36). Zij pasten bij honden de gekruiste circulatie volgens FRÉDÉRICQ toe en verbonden daartoe de centrale carotisstomp van de hond A met de periphere carotisstomp van hond B en de periphere jugularisstomp van B met de centrale jugularisstomp van A. De tweede carotis, de a.a. vertebrales en de venen van de kop van B waren afgebonden, zoodat deze kop doorstroomd werd met het arterieele bloed komend van het hart van A en het ademcentrum volgens de genoemde onderzoekers op deze wijze slechts door de zenuwen in verbinding stond met de eigen longen. Werden nu de longen van B geventileerd met een 10 % koolzuurmengsel dan trad een versnelling en een dieper worden van de adembewegingen op, hetwelk na vagusdoorsnijding uitbleef. Deze frappante resultaten boeten echter in aan betrouwbaarheid, indien men de in de publicaties afgebeelde ademcurven nauwkeurig beschouwt. Zoo blijkt b.v. in de eerste curve, welke wordt medegedeeld op het koolzuurademen van B ook A te reageeren met verdieping en versnelling der ademhaling en al wordt dan in de latere proeven A kunstmatig geventileerd, de eenig mogelijke oorzaak n.l. een bijmenging met het bloed van B wordt hierdoor niet weggenomen.

In een andere proef treedt de hyperventilatie door koolzuur ook na vagotomie op; wel zou men hier kunnen denken aan een geleiding langs de zenuwbanen, welke over de Gl. stellata het ruggemerg, bereiken, maar de onderzoekers geven zelf aan, dat bij obductie bleek, dat het bloed niet voldoende onstolbaar was en dat het in de verbindingsstukken was gecoaguleerd. Dit echter wijst erop, dat een min of meer adaequate doorstroming van de kop mogelijk moet zijn geweest met het bloed van B zelve.

Bij de, op boven beschreven wijze, verrichte proeven blijft steeds het gevaar aanwezig van de bijmenging in de circulatie van de kop B van een onbekende en blijkens bovenstaande voorbeelden niet steeds te verwaarloozen hoeveelheid eigen bloed en ook in de proeven, waarin deze hoeveelheid, volgens de schrijvers, te gering bleek om na afklemmen van de bloedtoevoer langs de carotis de hond B in het leven te houden, is het toch zeer wel mogelijk, dat langs anastomosen nog voldoende koolzuur

de hersenen, bereikt om het zoo gevoelige ademcentrum te prikkelen.

Daarna hebben J. F. en C. HEYMANS (37) de door PI SUÑER en BELLIDO gebruikte operatietechniek consequent verder doorgevoerd en na het in werking zetten van de gekruiste circulatie alle halsspieren van B afgebonden en het ruggemerg en alle verdere verbinding tusschen de kop en de romp van B verbroken met een „écraseur de Chassaignac”, uitgezonderd echter de beide vagi, zoodat deze nu inderdaad de eenige verbinding vormden. Deze zelfde methode is later ook door HERTZMAN en GESELL (38) toegepast. Deze radicale werkwijze heeft echter het groote nadeel, dat door het verbrijzelen van het ruggemerg de spontane ademhaling van de romp B natuurlijk stilstaat en men tot kunstmatige ventilatie zijn toevlucht moet nemen. Slechts de accessoire adembewegingen van de kop B, zooals stempleet- en cricoïdbewegingen en eventueel neusvleugelademen blijven nog over om een indruk te geven van de spontane activiteit van het ademcentrum. J. F. en C. HEYMANS nu nemen aan, dat er een volledig parallelisme bestaat tusschen de schommelingen in intensiteit van deze bijkomstige adembewegingen en de variaties in diepte en frequentie der ademhaling en dat aldus b.v. een registratie der larynxbewegingen die van de ademhaling voldoende kan vervangen. HERTZMAN en GESELL daarentegen, die als onderdeel van hun onderzoek het parallelisme tusschen de ademhaling en de accessoire adembewegingen nauwkeurig bestudeerden, achten de cricoïdbewegingen nog het beste als indicator te gebruiken en geven aan, dat deze ongeveer gelijk verlopen met de adembewegingen, maar beschrijven tevens enkele voorbeelden, waarin adembewegingen en cricoïdbewegingen geheel onafhankelijk van elkaar blijken.

Toch heeft deze methode in de handen van J. F. en C. HEYMANS opvallende resultaten opgeleverd. Zoo vonden zij, dat hyperventilatie van de romp door middel van de kunstmatige ademhaling nog duidelijk de adembewegingen van de geïsoleerde kop remt, terwijl asphyxie van de romp deze zoowel dieper als meer frequent doet worden. Ook deed inspuiten van loog in de rompcirculatie apnoe optreden, welke ademstilstand eveneens reflectorisch moest zijn ontstaan, daar de vagi de eenige ver-

binding tusschen kop en romp vormden. Bleek aldus het ademcentrum buiten de bloedbaan om, rechtstreeks door de vagus en diens uiteinden te reageeren op wisselingen in de samenstelling der ademgassen en op veranderde bloedreactie in de romp, open was nog de vraag of de receptoren voor deze reflex zich in de longen bevinden of in een ander gebied van vagusvertakkingen b.v. in het hart of in de wanden der groote arterien. Het antwoord hierop eischte een nog ingewikkelder proefopstelling en wel twee verschillende proefreeksen, ieder met een gekruiste circulatie van drie honden. In beide reeksen werd weer de kop van B doorstroomd met arterieel bloed van uit de carotis van A en door een jugularis anastomose het venieuze bloed naar A teruggevoerd. De kop van B werd ook nu weer op de vagi na van de romp gescheiden door middel van den „écraiseur”, maar de romp liet men nu leegbloeden en nam er in de eene proefreeks de longen uit welke, behoorlijk vochtig en op temperatuur gehouden, werden doorstroomd vanuit een derde hond C door middel van een carotisart. pulmonalis en een v. pulmonalis—v. jugularis anastomose. In de andere proefreeks werd uit de romp van B slechts de aortaboog genomen en deze vanuit C doorstroomd. Van de oorspronkelijke hond B bleef dan in de eerste serie slechts de kop en de longen, in de tweede alleen de kop en de aortaboog over, steeds echter met intacte vagusverbinding. Maakte men nu hond C asphyctisch of apnoëisch dan werd geen verandering der adembewegingen van kop B verkregen, indien de longen waren ingeschakeld, maar wel als de aortaboog aanwezig was. Uit deze proeven trekken J. F. en C. HEYMANS dan ook de gevolgtrekking, dat een periphere beïnvloeding der ademhaling door koolzuur inderdaad bestaat, maar dat het aangrijpingspunt niet in de longen gezocht moet worden, maar veeleer in het zenuwweefsel van de aortaboog, dat volgens hen evenals het weefsel van de glomus caroticus gevoelig is voor de gasspanning van het bloed.

Tot overeenkomstige gevolgtrekkingen komt ook GESELL als resultaat van onderzoeken, welke ook methodologisch groote overeenkomst met de hierboven vermelde vertoonen.

Met de meer geperfectioneerde techniek door deze onderzoekers gebruikt, worden dus de door PI SUÑER en BELLIDO

medegedeelde vonden slechts in zooverre bevestigd, dat wel een koolzuurgevoeligheid van de periphere vaguseinden bestaat, echter niet van de vagustakken, welke in het longweefsel, maar wel van die, welke in hart en aortaboog eindigen. In een nieuwe mededeeling trekt PI SUÑER (39) het bestaan van een cardio-aorta zône, welke gevoelig is voor de koolzuurspanning van het bloed, niet in twijfel, maar blijft vasthouden aan een gevoeligheid van de longen voor koolzuur en wel op grond van de volgende waarnemingen. Na het aanleggen van een gekruiste circulatie bij twee honden, waarbij op de door HEYMANS aangegeven wijze door verbrijzeling van het ruggemerg alle verbinding buiten de vagi tusschen de kop en de romp van het proefdier was verbroken, werd de geïsoleerde romp gedood door verbloeden, maar blijven de longen kunstmatig geventileerd. Het bleek nu dat zelfs na stilstand van het hart, wanneer dus het bloed van de longen de „cardio-aorta zône” niet meer kon bereiken, toevoegen van koolzuur aan de lucht, waarmede de longen worden geventileerd tot een concentratie van 25 % CO₂, de adembewegingen van de geïsoleerde kop zoowel sneller als dieper deed worden, welk effect verdween na dubbelzijdige vagotomie.

*f. Overzicht en kritische beschouwingen
van de, in de literatuur aanwezige
gegevens.*

Wanneer we de hier verzamelde gegevens overzien blijkt, dat in de longen en hier vrijwel uitsluitend in de wand van de bronchiaalboom tot aan de fijnste vertakkingen toe n.l. tot aan de ingangen der infundibula uitgebreide zenuwnetten aanwezig zijn, waarvan de eindlichaampjes zich deels bevinden tusschen de gladde spiervezels en deels in het epitheel.

De functies, welke men aan deze zenuweinden toeschrijft, omvatten ten eerste, dat zich onder hen zouden bevinden de receptoren voor de z.g. HERING—BREUER reflex d.w.z. dat sommige gevoelig zouden zijn voor rekking, waardoor langs nerveuze weg een impuls het ademcentrum zou bereiken, welke tijdens iedere inspiratie de contractie der ademspieren afremt

overeenkomstig de rekkingsstoestand, welke in de longen heerscht. Of, indien men zich aansluit bij de beschouwingswijze van HESS (40), veronderstelt men, dat de impulsen, komende van de rekkingsreceptoren, de tonus van de ademspieren en voornamelijk van het diaphragma beïnvloeden en wel in dien zin, dat toename van rekking een tonusverhooging en afname een tonusverlaging tengevolge heeft.

Een tweede functie, welke men vooral aan de receptorvelden in de grootere en middelgrote bronchiën toekent, is het ontvangen van de prikkel, welke reflectorisch hoesten te weeg brengt, dus een tactiele gevoeligheid, reageerend op de aanwezigheid van vreemde lichamen, slijmpropfen enz. Een zelfde tactiele gevoeligheid zou volgens sommigen ook in de kleinere bronchiën bestaan tengevolge waarvan door middel van plaatse-lijke, over de talrijke bronchiaalplexus verlopende reflexbanen een soort bronchoperistaltiek zou optreden, dienend om de afsluiting weg te werken. Tal van onderzoekers (zie MACKLIN (41)) beschrijven het optreden van een peristaltiek der bronchiën na het inspuiten van lipoidol, waardoor de bewegingen op het röntgenscherf zichtbaar werden. In den laatsten tijd echter wordt het bestaan van een bronchiaalperistaltiek ernstig in twijfel getrokken (GORDONOFF en SCHEINFINKEL (42)).

Ten slotte nemen sommigen ook het bestaan aan van pijnreceptoren, welke slechts in abnormale toestanden reageeren b.v. bij processen met sterke epitheelafstooting. Ook vermeldt SUNDER PLASMANN, dat de ademstoringen van hypertoniker gepaard gaan met een „im Inneren der Thorax auftretende, bohrende Schmerz” maar geeft hierbij zelf aan, dat dit waarschijnlijk berust op een sterke bronchoconstrictie met, als gevolg van de sterke prikkeling, in het zenuwstelsel optredende irradiatie.

De, van de longreceptoren komende impulsen worden volgens verschillende onderzoekers uitsluitend voortgeleid langs de vagus, terwijl anderen aan de over het Gl. stellatum verlopende sympathische vezels een min of meer belangrijke rol toekennen. In dit verband moet nog gewezen worden op de onderzoekingen van KURÉ, IKEDA en SAKURASAWA (43) en die van SEITYZO SATO (44), welke bij honden het verloop aantoonden van parasympa-

thische vezels, die eveneens over het Gl. stellatum naar de longen gaan. Wat betreft de langs de vagus opstijgende impulsen, is men wel algemeen van meening, dat de voornaamste plaats wordt ingenomen door die impulsen, welke het centrum over de rekkingstoestand der longen berichten. Doch zoowel de gevolgen van vagusdoorsnijding, als ook de door HAMMOUDA en WILSON (28, 29) verrichte proeven met prikkeling van de centrale stomp tijdens gegradueerd afkoelen van de vagus, als ook de registratie der actiestroomen van de langs de vagus opstijgende impulsen met partieel afklemmen van de zenuw, zooals dit in de boven vermelde proeven van HEINBECKER werd verricht, wijzen er op, dat in de sensibele vagus nog andere impulsen verlopen, welke van de longen komen, doch met de rekkingstoestand van deze niets te maken hebben.

Al deze gegevens vormen echter slechts aanwijzingen, dat het mogelijk zou kunnen zijn, dat het longweefsel receptoren bevat, welke reageeren op veranderingen van de samenstelling der alveolairlucht. Zooals wij hebben gezien geven ook de talrijke experimenten, verricht met het inademen van sterk prikkelende dampen en gassen in de diepere luchtwegen geen voldoende opheldering, daar de resultaten slecht overeen stemmen, waarschijnlijk omdat geen voldoende voorzorgen werden getroffen om te voorkomen, dat een eventueele periphere reactie van de zijde der longen werd gemengd met de gevolgen van een prikkeling centraal of elders in het lichaam, daar bij al deze proeven het transport van de ingeademde dampen en gassen langs de bloedbaan niet werd verhinderd.

Uit het groote aantal, deels tegenstrijdige gegevens van deze onderzoekingen is slechts op te maken, dat het niet onwaarschijnlijk is dat het longweefsel zelf of de zich daarin bevindende zenuwelementen gevoelig zijn voor bepaalde prikkelende dampen en voor hooge koolzuurconcentraties.

Hoe is het ten slotte gesteld met de bewijskracht van de proeven, waarbij door het aanleggen van een gekruiste circulatie het transport van het uitgeademde gas langs de bloedbaan werd uitgesloten en welke meer rechtstreeks werden verricht met de bedoeling om na te gaan of koolzuur, werkend op de zenuweinden in de longen, een invloed heeft op de ademhaling,

vergelijkbaar met de bekende rol, welke het vervult via het ademcentrum?

Hierboven is reeds medegedeeld, dat het aan PI SUÑER en BELLIDO waarschijnlijk niet gelukt is om te voorkomen, dat het ingeademde koolzuur toch nog langs een of andere omweg in voldoende concentratie het ademcentrum bereikte om daar de door hen waargenomen ademveranderingen te veroorzaken, welke hen deden besluiten aan het koolzuur ook een periphere regulatie der ademhaling toe te schrijven.

Uitvoeriger moeten echter besproken worden de onderzoeken van HERTZMAN en GESELL, maar vooral die van J. F. en C. HEYMANS waarbij alle voorzorgen werden in acht genomen om de mogelijkheid van een centrale inwerking van koolzuur uit te sluiten. Deze onderzoeken konden inderdaad een periphere werking van koolzuur aantonen, doch deze bleek uit te gaan van het zenuwweefsel in de „cardio-aorta” zône en de resultaten voor wat de longen betreft bleken volkomen negatief. Nu is in het algemeen aan negatieve resultaten een geringere bewijskracht toe te kennen, vooral wanneer ze zijn verkregen onder zulke kunstmatige omstandigheden als waartoe ten slotte de methode der gekruiste circulatie in de handen van J. F. en C. HEYMANS heeft gevoerd. Van technisch standpunt gezien is deze operatie bewonderenswaardig en kan er dan ook geen enkel bezwaar tegen worden aangevoerd: de bloedcirculatie door het centrum is geheel gescheiden van die der longen, terwijl de zenuwverbinding tusschen longen en kop langs de vagus volkomen intact is gebleven. In dit opzicht is de eenigszins gebrekkige registratiewijze door middel van de larynxbewegingen, waarop hierboven reeds gewezen werd, de eenige onvolkomenheid der methode.

Van de oorspronkelijke physiologische functies en evenwichten kan echter niet veel meer over zijn. Reeds de narcose, welke, gezien de ingrijpende operatie, zeer diep moet zijn, kan voldoende zijn geweest om de prikkelbaarheid der longreceptoren sterk te doen afnemen. Vervolgens moet het verbrijzelen van het ruggemerg ter hoogte van de halswervels, hoe noodzakelijk ook, een geweldige shock-toestand zoowel centraal als peripheer te weeg brengen. Hoe lang deze toestand blijft bestaan en in

hoeverre ze zich herstelt, is onbekend; voor de longen wordt deze nerveuze ontwrichting later nog verergerd, doordat bij het uitnemen uit de thorax alle andere zenuwverbindingen dan de vagus worden doorsneden, waardoor o.a. de regulatie van de bronchiaalwijdte en van de vaattonus ten deele moet uitvallen. Maar het uitnemen uit de thorax heeft voor de longen nog andere en meer ingrijpende gevolgen. Het is niet mogelijk om de negatieve thoraxdruk, welke normaal de longen ontplooid houdt, bij het omschakelen op de kunstmatige ventilatie met een adempomp te vervangen door een positieve druk, welke juist zoo groot is, dat de longen volstrekt niet samenvallen of uitzetten. Nu bestaat er volgens de onderzoekingen van SEEMANN (45) en van VERZÁR en JEKER (46) reeds normaal een ongelijkmatige verdeling van de lucht in de longen, waarbij sommige longgedeelten zoo weinig lucht bevatten, dat genoemde onderzoekers van „physiologische atelektasen” meenen te mogen spreken. Deze ongelijkmatige verdeling nu kan zeer wel de oorzaak zijn, dat men na aanleggen van de kunstmatige ventilatie en openen van de thorax ook bij het in acht nemen van alle voorzorgen steeds atelektatische en emphysemateuze longgedeelten waarneemt. Naarmate de kunstmatige ventilatie langer duurt nemen deze plekken in omvang toe ten koste van het normale longweefsel, zoodat na korten tijd de geheele long uit niets bestaat dan uit emphyseem of atelektase, hetgeen zoowel de doorstrooming als de ventilatie der longen niet ten goede komt, maar hetgeen vooral storend moet werken op de regulatie der adembewegingen daar deze, zooals we sinds HERING en BREUER uit talrijke onderzoekingen weten sterk afhankelijk is van de rekkingstoestand van het longweefsel.

Het is daarenboven twijfelachtig of de bloeddoorstrooming der longen van het door J. F. en C. HEYMANS gebruikte praeparaat nog eenigszins met de normale toestand overeenkomt, daar het, voor het inbrengen van de verbindingscanules in de art. en venae pulmonales, noodig is om de longen te laten leeg bloeden. Natuurlijk zal bij het weder aanzetten van de bloedstroom een groot aantal capillairen weer doorstroomd worden, maar aangezien de normale regulatie der vaatwijdte ontbreekt, is te verwachten, dat slechts die stroomkringen, welke weinig

weerstand bieden, sterk doorstroomd zullen worden, terwijl groote gebieden vrijwel volledig uit de circulatie uitgesloten zullen blijven. Dit is des te waarschijnlijker, daar, zooals we hierboven hebben aangetoond, de luchtvulling der longen zeer ongelijkmatig moet zijn.

Nog een ander gevolg van het uitnemen der longen uit de borstkas moet bij de beoordeeling der waarde van de negatieve uitkomsten van deze experimenten niet uit het oog worden verloren. Zooals we hebben gezien, bevindt zich al het zenuwweefsel der longen in de wanden der bronchiën en wordt dus verzorgd door de bronchiaalcirculatie, welke echter in bovengenoemde proeven geheel wordt uitgeschakeld. Nu wordt door sommige onderzoekers wel aangenomen, dat er anastomosen bestaan tusschen de pulmonaal- en de bronchiaaldoorstrooming der longen, anderen echter zijn van een tegenovergestelde meening (literatuuroverzicht hierover bij DE BURGH DALY (47)), en, zooals we later zullen aantoonen, (bladz. 28), wijzen ook onze proeven er op, dat zulke verbindingen, indien ze al bestaan, slechts een heel geringe belangrijkheid kunnen bezitten. Doch, indien dit zoo is, moet het zenuwweefsel der uitgenomen longen van zuurstof geheel verstoken gebleven zijn, waardoor, zooals bekend is, zenuwweefsel zeer snel zijn reactiviteit verliest.

Al de hier genoemde bezwaren maken het m.i. waarschijnlijk, dat aan de negatieve uitkomsten van de proeven van J. F. en C. HEYMANS geen beslissende waarde mag worden toegekend. Daar deze echter het noodzakelijk gevolg zijn van een consequent doorvoeren van de methode der gekruiste circulatie, volgt hieruit, dat deze werkwijze niet geeigend is om de vraag op te lossen in hoeverre koolzuur in normale omstandigheden een invloed uitoefent op de periphere receptoren, welke zich in de longen bevinden.

METHODE.

- a.* Voorwaarden, waaraan de methode moet voldoen en ontwerp van de gebruikte werkwijze.

Wanneer we experimenteel de vraag wenschen te beantwoorden of zich in het longweefsel receptoren bevinden, gevoelig voor veranderingen in de samenstelling van de alveolairlucht, is het noodzakelijk een methode te vinden, waarbij niet alleen de centrale chemische regulatie wordt uitgeschakeld, doch waarbij ook de door HEYMANS aangetoonde chemische receptorenvelden in de wand der groote arteriën worden omzeild. De prikkel zoowel voor het ademcentrum als voor de aorta- en carotisreceptoren van HEYMANS zijn de, door het bloed getransporteerde gassen.

Willen we dus onderzoeken of in de longen receptoren voorkomen, welke gevoelig zijn voor veranderingen in de samenstelling van de alveolairlucht, dan dienen we er voor te zorgen òf wel dat deze alveolairluchtveranderingen geen veranderde gasspanning van het bloed tengevolge hebben òf wel, indien dit niet mogelijk blijkt, dat het veranderde bloed noch het ademcentrum, noch de HEYMANS'sche receptorvelden bereikt.

Zooals we in het literatuuroverzicht hebben gezien, hebben de latere onderzoekers op dit gebied allen de laatstgenoemde wijze van werken aangewend en zoowel PI SUÑER als HEYMANS en ook GESELL hebben door middel van de gekruiste circulatie aan het ademcentrum een afzonderlijke doorstrooming gegeven, terwijl HEYMANS op gelijke wijze tevens de receptoren der groote arteriën heeft uitgeschakeld. De bezwaren tegen deze werkwijze zijn reeds uitvoerig behandeld. Van het proefdier blijven bij consequent doorvoeren van dit principe, alleen de kop en de kunstmatig geventileerde longen verbonden door de vagi over; de kop wordt doorstroomd vanuit één, de longen

vanuit een tweede hond. Het is duidelijk, dat de omstandigheden, waarin de longen tijdens dit experiment en nog meer tijdens de voorbereidingen verkeerden wel heel erg onphysiologisch zijn en vandaar, dat de gevonden negatieve resultaten weinig bewijskracht bezitten.

Mij schijnt het ten zeerste gewenscht, dat de te onderzoeken receptoren zooveel mogelijk in normale physiologische omstandigheden blijven verkeerden, hetgeen dus voornamelijk hierop neer komt, dat de longen hun normale ontplooiing en vulling, normale ventilatie en normale voeding blijven behouden en daarenboven, voorzoover dit met de vraagstelling is overeen te brengen, in het totale organisme blijven ingeschakeld. En juist in deze opzichten schieten de proeven met gekruiste circulatie en voornamelijk die van HEYMANS te kort. Zooals reeds hierboven is uiteengezet, acht ik het verbrijzelen van het ruggemerg, het uit de thorax nemen en tijdelijk verbloeden der longen, het niet herstellen der bronchiaalcirculatie, het wegvallen der sympathische innervatie factoren, welke de gevolgde methode noodzakelijk medebrengt, maar welke stuk voor stuk reeds voldoende kunnen zijn om de verkregen negatieve resultaten te verklaren.

Om deze redenen heb ik gemeend geen gebruik te moeten maken van een methode, welke het aanleggen van een gekruiste circulatie tot grondslag heeft, maar heb ik getracht bij het overigens normale dier door een zoo gering mogelijke ingreep één long uit de circulatie uit te schakelen en deze bovendien afzonderlijk te ventileren. Op deze wijze moet het mogelijk zijn de gasinhoud van de geïsoleerde long naar willekeur te variëren, zonder dat de gasspanning van het arterieele bloed, dat naar het centrum stroomt, wordt veranderd en wanneer ademveranderingen hierdoor optreden is zulks slechts mogelijk door transport van de prikkel langs de zenuwbanen, welke volkomen intact gebleven zijn.

Het uitschakelen van één long uit de circulatie geschiedt volgens de later te beschrijven operatie, waarbij gewoonlijk de linker arteria pulmonalis intramediastinaal wordt afgebonden. Doordat de pleura niet wordt geopend en tijdens de operatie tevens gezorgd wordt voor een geringe overdruk in de longen, wordt longcollaps practisch geheel voorkomen. Hiertoe is over-

druk ademen alléén niet voldoende, hetgeen à priori reeds duidelijk is, daar bij het openen van één pleuraholte de druk in linker- en rechterlong niet meer gelijk is en dus de long aan de geopende zijde samenvalt ten koste van de andere, een feit, dat ik helaas meerdere malen gelegenheid had waar te nemen, wanneer door onhandig manoeuvreren in het kleine operatieveld een der uiterst dunne pleurabladen werd aangeprikt. Is eenmaal een long gedeeltelijk samengevallen dan is de oorspronkelijke toestand niet meer te herstellen en zeker niet door eenvoudig de overdruk te vergrooten. Met dit middel bereikt men slechts, dat de gezonde long abnormaal wordt opgeblazen, terwijl bij sectie de gecollabeerde long zal blijken te bestaan uit een aaneenschakeling van atelektasen en emphyseemplekken. Vandaar dus, dat de operatie intramediastinaal moet worden uitgevoerd.

Het uitschakelen van een long uit de bloedsomloop geschiedde door afbinden van een der art. pulmonales, van welke ingreep men nadeelige gevolgen zou kunnen verwachten op de circulatie, de ventilatie en de gaswisseling. Wat betreft de circulatie, weet men, dat het uitvallen van één long zeer wel met het leven verenigbaar is. Dit feit is door een groot aantal onderzoekers experimenteel bevestigd o.a. door BOS (48), REDDINGIUS (49), SMIRNOFF (50, 51), MÖLLGAARD (52) en zelfs heeft SAUERBRUCH (53) getracht op deze wijze bij menschen de schrompeling van één long te weeg te brengen, hetgeen mislukte, doordat de verwachte schrompeling uitbleef en niet wegens de gevolgen van de pulmonalisafbinding.

Het rechtstreeksche gevolg van het afsluiten van een der groote longarteriën is een bloedstuwung in het rechter hart, welke echter, zooals LICHTHEIM in 1876 reeds waarnam, spoedig voorbij gaat, waarschijnlijk omdat zich nu in de nog doorstroomde long de uitgebreide reserve capillairgebieden openen, welke vóórdien buiten functie waren en waarvan we het bestaan kennen door de onderzoeken van COHNHEIM en LITTEN (54), TOYAMA (55), TIEMANN en zijn medewerkers (56, 57), WEARN en medewerkers (58, 59), REINHARDT (60) e.a. Deze rustende capillairgebieden nu, waarvan de uitgebreidheid zóó groot is, dat sommigen (b.v. HOCHREIN en zijn medewerkers (61, 62, 63, 64, 65, 66), SJÖSTRAND (67)) meenen aan de longen de functie

van een bloeddepôt te moeten toeschrijven, worden bij uitvallen van één long in de circulatie ingeschakeld, hetgeen tot gevolg heeft, dat de druk in de art. pulm. comm. zich spoedig kan herstellen.

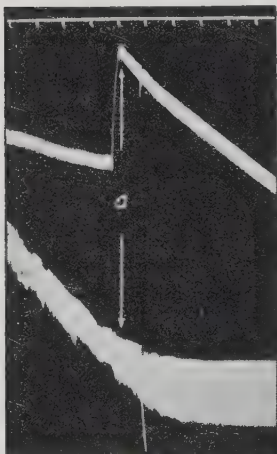


Fig. 1.

Open thorax. Registratie van de adembewegingen en van het zuurstofverbruik van beide longen afzonderlijk. Kort na het compenseeren van het zuurstofverbruik der rechterlong (bovenste curve) wordt bij *a* de linker art. pulmonalis afgeklemd. Het verschil in grootte der adembewegingen van beide longen is kunstmatig en berust op het verschil in afmetingen der gebruikte spirometers.

Tijd: 20 sec.

Insp. ↓ Exp. ↑

Het spreekt vanzelf, dat na het aldus in gebruik nemen der reservecapillaargebieden, het hersteld evenwicht labiel is en zich slechts kan handhaven in lichaamsrust of bij geringe spierarbeid.

Het toenemen van het aantal doorstroomde capillairen in de nog doorstroomde long maakt het waarschijnlijk dat de gaswisseling hierin intensiever wordt. In enkele proeven, waarvan de hierbij afgebeelde curve (fig. 1) een voorbeeld geeft, werd de operatie zonder overdruk uitgevoerd en door het aanbrengen van een scheidingswand in de trachea, op een later nog te beschrijven wijze, de ademhaling en het zuurstofverbruik van de linker- en van de rechterlong afzonderlijk geregistreerd.

Bij *a* wordt een pulmonalis afgeklemd en men ziet duidelijk hoe in de daarbij behorende long het zuurstofverbruik stilstaat, terwijl dat aan de andere kant vrijwel verdubbelt.

Ook langs een andere weg kan worden aangetoond, dat de gaswisseling van het lichaam door één long afdoende verzorgd kan worden, n.l. wanneer de zuurstofverzadiging van het arterieele bloed vóór en na pulmonalis afbinden gelijk blijkt te zijn. In de,

met dit doel verrichte proeven werden in beide gevallen waarden verkregen van 90—93 % verzadiging. Deze waarden zijn laag in vergelijking met die van den mensch, waar 96 % ver-

zadiging als normaal geldt, maar geheel in overeenstemming met proeven enkele jaren geleden in samenwerking met BRINKMAN verricht, waarbij in het bloed rechtstreeks uit de oorarterie van het intacte, niet opgebonden konijn eveneens slechts $\pm 90\%$ zuurstofverzadiging werd gevonden. Daar het echter gemakkelijk uitvoerbaar is om het dier tijdens de proef zuurstof in plaats van lucht te doen ademen, heb ik deze extra voorzorg genomen en aldus blijkens de bloedgasanalyses de art. zuurstofverzadiging tot $\pm 96\%$ doen stijgen en hierdoor het dier van een voldoende zuurstoftoevoer verzekerd. Algemeen wordt aangenomen, dat, wanneer een voldoende zuurstoftoevoer gewaarborgd is, de koolzuurafvoer zeker toereikend moet worden geacht, omdat de oplosbaarheid van dit gas ongeveer tien maal zoo groot is als die van zuurstof.

Het feit, dat in verschillende proeven, waar wij zulks onderzochten, de alveolaire koolzuurspanning door het afbinden van één longarterie niet of slechts weinig bleek te zijn (b.v. 4.56, 4.59 % CO_2 vóór en 4.82, 4.78 % CO_2 na afbinden), wijst er op, dat de ventilatie-toename, welke ook uit fig. 1 zichtbaar is, adaequaat moet zijn geweest en dat het ademcentrum, althans in deze proeven, waar de operatie onder ethernarcose werd uitgevoerd en tijdens het experiment geen verdere narcose werd vereischt, zijn normale prikkelbaarheid bleef behouden.

Niettegenstaande het toenemen der ventilatie tengevolge van pulmonalis afbinden, hetgeen o.a. ook door CHURCHILL en AGASSIZ (68) is beschreven, stijgt de ademfrequentie gewoonlijk slechts weinig of in het geheel niet; het is vooral de ademdiepte, welke toeneemt en welke gepaard gaat aan een vermeerdering van het volume der longen. SEEMANN (45) heeft aangetoond, dat in de longen tijdens rustige ademhaling plekken voorkomen, welke slechts weinig lucht bevatten en voor kort hebben VERZÁR en JEKER (46) doen zien, dat deze „physiologische atelektasen” verdwijnen, wanneer aan de longen zwaarder eischen worden gesteld. Het is dan ook zeer waarschijnlijk, dat deze reservealveoli voor de boven beschreven toename van ademdiepte en longvulling verantwoordelijk zijn. Op deze wijze is het aan één long mogelijk het werk van twee te verrichten, maar toch werkt ze nog lang niet op volle capaciteit, zooals men gemakkelijk kan

aantoonen door deze long wat koolzuur te laten ademen, waarop behalve frequentietoename ook nog een aanzienlijke toename der ademdiepte volgt. Wat de ventilatie betreft, blijft na pulmonalis afbinden nog een aanzienlijke reserve over.

Men mag dus aannemen, dat na afbinden van de art. pulmonalis de eene nog doorstroomde long voldoende in de behoeften van het organisme kan voorzien, hetgeen bij honden bevestigd wordt door de proeven van SMIRNOFF (50, 51), welke maanden lang zijn geopereerde dieren in leven kon houden, terwijl REDDINGIUS (49) zijn konijnen zich zelfs na totale eenzijdige long-extirpatie zag herstellen en wel zoodanig dat ze niet meer van gezonde dieren te onderscheiden waren.

Het isoleeren van één long door het afbinden van de daarheen voerende art. pulmonalis heeft bovendien dit groote voordeel boven de methode der gekruiste circulatie, dat de vertakkingen van de bronchiaalboom en het interstitieele weefsel der longen op de normale wijze met bloed doorstroomd blijven en dus de voeding en gaswisseling van deze weefsels niet wordt aangetast, aangezien dit, zooals bekend is, een functie vormt niet van de pulmonalisvertakkingen, maar van de a.a. bronchiales, welke uit de aorta descendens ontspringen. De door LARSELL en door SUNDER PLASMANN beschreven receptorvelden der sensibele longzenuwen liggen in de wanden en met name in de spierrok en in het slijmvlies van de verschillende bronchiën tot aan de mondingen der infundibula toe, terwijl de meer periphere luchtwegen en ook de alveolen zelf in hun wand geen zenuwweefsel bezitten. Het gebied nu, dat de a.a. bronchiales verzorgen, strekt zich eveneens uit tot daar waar het respiratorisch epitheel der longen begint en omvat voornamelijk de bronchiaalboom in al haar geledingen. Vandaar dan ook, dat men mag veronderstellen, dat de bronchiën en de zich in hunne wand bevindende zenuweinden geen belemmering in hun voeding en gaswisseling onder vinden, wanneer de art. pulmonalis wordt afgeklemd.

Het intact blijven der bronchiaalcirculatie brengt de vraag naar voren in hoeverre de stroomgebieden van de art. pulmonales en de art. bronchiales van elkaar gescheiden zijn en of het open blijven van de a.a. bronchiales het gewenschte gevolg van de pulmonalis-afsluiting niet denkbeeldig maakt of althans sterk

verkleint. Het is duidelijk, dat het voor ons probleem noodzakelijk is, dat de long volkomen uit de circulatie wordt geïsoleerd. Indien na pulmonalis afbinden toch nog een gereduceerde long-doorstrooming mogelijk zou zijn, b.v. van de a.a. bronchiales langs anastomosen naar de venae pulmonales dan zou een veranderde gasvulling der long nog wel degelijk zich afspiegelen in het arterieele bloed dat het ademcentrum bereikt en dus een ingrijpen van de centrale ademregulaties verwacht kunnen worden.

Ofschoon sommigen het bestaan van min of meer uitgebreide anastomosen tusschen de beide stroomgebieden aannemen, wordt door anderen hieraan eenige betekenis onzegd (voor literatuur hierover zie DE BURGH DALY (47)). Dit vraagstuk is echter met de door ons gebruikte methode gemakkelijk experimenteel op te lossen.

Na het afbinden van de pulmonalis wordt weer, op de later te beschrijven wijze, in de trachea een scheidingswand geschoven, zoodat men nu de niet doorstroomde long 100 % CO_2 kan laten ademen, terwijl de andere lucht ontvangt. Heeft men bovendien de vagus van de niet doorstroomde long doorsneden, om mogelijke periphere inwerking van hogere koolzuur percentages uit te schakelen, dan ziet men zooals b.v. uit afbeelding 6 (bladz. 43) blijkt, dat zelfs op inademen van 100 % CO_2 in het geheel geen reactie van het ademcentrum optreedt, waaruit volgt, dat zelfs bij deze hoge concentraties geen koolzuur het bloed heeft kunnen bereiken, voldoende om het hiervoor zoo gevoelige centrum te prikkelen, zoodat hieruit blijkt, dat de isolatie van de long uit de bloedstroom volkomen kan worden geacht. Dit experiment sluit tevens de mogelijkheid uit, dat het koolzuur, dat door de bronchiaal circulatie wordt afgevoerd een rol van eenige betekenis speelt. Het veneuze bronchiaal bloed bereikt, na een sterke verdunning in het rechter hart, de normaal functioneerende long en zal hier de alveolaire koolzuurspanning wijzigen, maar uit de hierboven aangehaalde contrôleproef blijkt, dat deze invloed te gering is om zelfs bij het ademen van zeer hoge koolzuurpercentages van eenige betekenis te zijn.

Uit dit alles volgt dat, indien we bij intacte zenuwverbindingen

beïnvloeding van de ademhaling vinden tengevolge van veranderingen in de samenstelling van de gasinhoud der uit de bloedstroom volkomen geïsoleerde long, we gerechtvaardigd zijn deze veranderingen te beschouwen als reactie op prikkels werkend op de periphere sensibele zenuweinden gelegen in het longweefsel zelf. Daar de gasinhoud van de geïsoleerde long het bloed niet kan bereiken, is een reageeren zoowel van het ademcentrum als van de gevoelige elementen in de wanden der groote arteriën of elders in het lichaam op veranderingen in de samenstelling der alveolairlucht volkomen uitgesloten.

b. Keuze van proefdier en van narcosemiddel.

Door de verschillende onderzoekers, welke zich met de bestudeering van ademreflexen hebben beziggehouden zijn zoowel honden en katten als konijnen en cavia's gebruikt. De ingewikkelde operatie, welke voor een gekruiste circulatie wordt vereischt is vrijwel uitsluitend bij honden mogelijk, voor katten bestaat vooral van Engelsche zijde een groote voorkeur bij allerlei reflexonderzoekingen, welke voorkeur zich grondt op het grootere weerstandsvermogen, dat het zenuwweefsel van deze dieren blijkt te bezitten tegen allerlei ingrepen. Volgens de meening echter van MAYER, MAGNE en PLANTEFOL (12), welke meening door LARSELL en BURGET (3) wordt gedeeld, moet men in het konijn zien „the most sensitive animal for experiments on the pulmonary reflexes”. Daar bovendien de innervatie van konijnenlongen door de onderzoekingen van LARSELL en zijne medewerkers uitgebreid is onderzocht, lag het voor de hand deze dieren als proefobject te bezigen.

Meer dan bij ieder ander gedeelte der physiologie zal bij het onderzoek naar de normale verrichtingen van het zenuwstelsel de aard van het gebruikte verdoovingsmiddel evenals de diepte der narcose een hoogst belangrijke en dikwijls onberekenbare factor zijn. Zoo geven onder meer BARCROFT en MARGARIA (34), ADRIAN (20), KELLER en LOESER (21) aan, dat de door hen beschreven resultaten sterk afhankelijk zijn van het gebruikte narcoticum. Een verdoovingsmiddel heeft men echter noodig, daar bekend is dat psychische invloeden de ademhaling volkomen

overheerschen en alleen sterke, on-physiologische prikkels dan nog effect kunnen hebben. SJÖBLOM (69) meent, dat voor het onderzoek van ademreflexen iedere narkose is af te keuren en beschouwt in navolging van TRAUBE de exstirpatie der groote hersenen als de eenige juiste oplossing. Decerebratie wordt door CREED en HERTZ (70) en eveneens door TER BRAAK en VAN NIEKERK (71) toegepast en al becritiseert HESS (72) de werkwijze van laatstgenoemde onderzoekers, omdat bij het gedecerebreerde dier „erfahrungsgemäss leicht Änderungen im Reflexverhalten eintreten können” zoo lijkt mij dit even goed mogelijk bij het gebruik van narcotica, waarvan de werkingssfeer zich niet alleen wijzigt met de aard en de concentratie van het narcoticum, maar waarvoor ook een sterk individueel verschil in gevoeligheid bestaat. Zoo is b.v. het veelal bij konijnen toegepaste urethaan een middel, dat slechts met groote omzichtigheid is te gebruiken en waarvoor reeds in 1912 DIXON en RANSOM (73) waarschuwd. FRÖHLICH (74) heeft aangetoond, dat het urethaan nevenwerkingen bezit, die de narcotische werking 12 uur of meer in duur overtreffen en over welke later nog sprake zal zijn bij de behandeling der resultaten. LARSELL en BURGET (3) voelden zich genoodzaakt in het verloop van hun onderzoek over mechanische en chemische prikkelbaarheid der diepere luchtwegen urethaan door ether te vervangen, omdat ze met dit laatste meer betrouwbare resultaten verkregen. Maar juist tegen ether waarschuwen ANREP en SAMAN (75) in hun verslag van onderzoekingen over de HERING—BREUERreflex d.w.z. over de ademverlangzaming, welke optreedt als gevolg van longrekking.

Daar iedere manier van verdooven haar eigen bezwaren medebrengt, heb ik in deze proeven, behalve van exstirpatie der groote hersenen, gebruik gemaakt van verschillende narcotica. Naast urethaan en ether, waarmede het grootste aantal experimenten werd verricht, kwamen nog aan de beurt chloralose, pantopon en morphine, dit laatste al of niet in verband met een inleidende ethernarcose.

Maar ook van eenzelfde verdoovingswijze zijn de gevolgen bij verschillende dieren zelden constant, daar, zooals bekend is, de individuele gevoeligheid enorm verschilt en ook de verdeling van het narcoticum in het zenuwstelsel van geval tot geval

wisselt. Deze factoren zijn de oorzaak, waarom wij kunnen verwachten dat de resultaten binnen ruime grenzen zullen variëeren, een feit, waaraan overigens niet te ontkomen is en waarmee we bij de bespreking der resultaten rekening moeten houden.

c. Beschrijving der operatie.

Om de longen zooveel mogelijk te sparen werd in samenwerking met VAN DISHOECK een operatietechniek ontworpen, welke het mogelijk maakt hetzij de rechter, hetzij de linker art. pulmonalis af te binden zonder de pleura te openen door uitsluitend intramediastinaal te opereeren.

Na de huidsnede wordt de thorax geopend vlak langs de linkerrand van het sternum van kort boven de aanhechting van de tweede tot juist beneden de aanhechting van de derde rib. Het kraakbeen van deze beide ribben wordt met een knabbeltang over korte afstand (3 à 5 mm.) verwijderd, waarbij moet worden gezorgd dat de linker art. mammaria interna gespaard blijft, daar deze o.a. het voorste gedeelte van de linker diaphragmahelft van bloed voorziet. Anderzijds moet men ervoor waken de rechter pleura niet te kwetsen. De rechterlong is n.l. bij het konijn niet zelden aanzienlijk grooter dan de linker, vandaar dat het mediastinum ter hoogte van de 2de en 3de rib links van de mediaanlijn ligt en de rechter pleura zich dikwijls uitstrekt tot voorbij de linker sternaalrand. Vóórdat echter de thorax geopend wordt, is de overdrukademing aangezet, welke bestaat uit een constante zuurstofstroom, die vanaf een bombe langs de, van te voren aangebrachte tracheaalcanule stroomt naar een waterventiel, dat zoodanig is afgesteld, dat in het systeem 3 à 4 cm waterdruk heerscht. Door tegen deze overdruk te laten ademen kan ook na openen van de borstkas van de spontane ademhaling gebruik gemaakt worden en behouden de longen vrijwel hun normale graad van ontplooiing. Dit laatste is niet het geval, wanneer men zonder overdruk het mediastinum opent, het dier blijft wel in leven, maar de slappe pleura mediastinalis laat een vrij aanzienlijke longcollaps toe. Een hogere overdruk dan de hierboven aangegevene veroorzaakt

licht longbeschadiging zooals lokaal emphyseem en later long-oedeem.

Op de bodem van de 4 à 5 mm. breede en ongeveer 1.5 à 2 cm lange thoraxopening vindt men bij jonge dieren thymusweefsel, bij oudere dieren vetweefsel, hetgeen voorzichtig stomp gespleten en terzijde geschoven wordt, waarna, bedekt door het doorzichtige pericard, zich de art. pulmonalis communis vertoont daar, waar ze uit de rechter ventrikel ontspringt. Het stevige pericard, dat bij het konijn steeds een vrij groote hoeveelheid vocht bevat, wordt nu gespleten en de aldus ontstane opening met twee verticaal geplaatste platte spatels uiteen gehouden. Bij het in rugligging opgebonden dier loopt de art. pulm. comm. vrijwel recht naar beneden, buigt zich in de diepte caudaalwaarts en splitst zich daar in de rechter en de linker art. pulmonalis. Indien men de ingebrachte spatels dieper laat zakken en met de een de art. pulm. comm. craniaalwaarts en naar de rechter-, met de andere het helroode linker hartoor caudaalwaarts en naar de linker lichaamshelft uiteenhoudt, ziet men op de bodem van de aldus ontstane holte duidelijk de pulmonalisvertakking tegen de achterwand van het pericard liggen. Het afbinden is mogelijk zoowel van de linker- als van de rechtertak; in alle latere proeven hebben we echter uitsluitend de linker pulmonalis afgebonden, daar we het dier in zoo goed mogelijke algeheele conditie wenschten te houden en daarom de grootere rechterlong voor de gaswisseling reserveerden. Talrijke proeven echter, waar met een iets gewijzigde techniek de rechterpulmonalis werd afgeklemd hebben aangetoond, dat ook het uitschakelen van de rechterlong het leven van het dier althans in de eerste zeven uur niet in gevaar brengt.

Vóórdat een draadvoerder onder de linkerpulmonalis kan worden geschoven, moet aan beide zijden vlak naast het vrij dunwandige vat met een corneamesje een opening worden gemaakt in het stevige pericard. In het losse onderliggende weefsel verloopt enkele millimeters onder de arterie de linkerlongvagus, zoodat voorzichtig praepareeren geboden is ook reeds, omdat prikkeling van deze sensibele zenuw bewegingen van het dier tengevolge kan hebben, welke vanzelfsprekend vooral op dit oogenblik van de operatie zeer ongewenscht zijn. Een zelfde

voorzichtigheid blijft voorgeschreven bij het inschuiven van de draadvoerder onder de arterie door de gemaakte openingen in het pericard. Behalve de doorsnijding van de spierwand van de thorax kan de geheele operatie zonder bloedverlies worden uitgevoerd, hetwelk reeds daarom van belang is, wijl zelfs de geringste bloeding de overzichtelijkheid van het toch reeds zoo kleine operatieveld ten zeerste belemmert. Na afbinden van het vat wordt de holte met een weinig lichaamswarme zoutoplossing gevuld, waarna onder buikcompressie, de wond met een aantal dicht bij elkaar gelegen hechtingen in twee etages luchtdicht wordt gesloten. Als extra afsluiting wordt de huidwond nog bedekt met een laagje collodion-watten, waarna de overdruk kan worden afgezet.

Totdat dit stadium is bereikt heeft de operatie gewoonlijk één tot anderhalf uur geduurd en nu rest nog slechts de ventilatie der beide longen te scheiden, waarvoor in de literatuur twee methoden worden aangegeven. CHURCHILL en AGASSIZ (68) binden in de beide hoofdbronchiën canules in, hetgeen echter het groote bezwaar heeft dat licht de langs de bronchiën verlopende zenuwen mede worden afgeklemd en bovendien een niet te verwaarloozen stenose veroorzaakt van de toch reeds kleine luchtwegen van het konijn. Daarom heb ik de andere werkwijze gekozen en een instrument geconstrueerd, gebaseerd op de door MATHIEU en HERMANN (76) beschreven „diviseur tracheale”, waarmede zij bij een hond het zuurstofverbruik der beide longen vergeleken. Eenigszins gemodificeerd en voor konijnen geschikt gemaakt, verkreeg het instrument de, in fig. 2 afgebeelde vorm, waarbij van belang is dat de lepels zoo lang mogelijk zijn, doch natuurlijk niet buiten de diameter van de buis mogen uitsteken, terwijl voor iedere trachea een passende diviseur ter beschikking dient te staan. Na licht te zijn ingeget wordt deze in plaats van de tracheaalcanule ingebracht en tot op de bifurcatie doorgeschoven waarna de buis boven met een ligatuur stevig wordt vastgebonden. Heeft men de juiste maat van diviseur gebezigd, dan is de afsluiting bij de bifurcatie gewoonlijk verrassend goed, zoodat aan ééne zijde overdruk van meerdere centimeters water kan worden aangebracht zonder dat iets van lekken te bespeuren valt, hetgeen waarschijnlijk te

danken is aan het optreden van een plaatselijke contractuur van de spierrok overal waar de diviseur met de wand van de trachea in aanraking is.

Bij het type diviseur in fig. 2. afgebeeld, eindigt een der luchtwegen in een T stuk (*a*). Tijdens het inbrengen wordt er op gelet, dat deze zijde zich bevindt aan de kant van de geïsoleerde long. In dit geval wordt aanstonds na de bevestiging een der beenen van het T stuk met een krukje afgesloten en het andere verbonden met een rubberzakje gevuld met een, met waterdamp verzadigd mengsel van 5 % koolzuur om aldus de long zooveel mogelijk in normale omstandigheden te houden tot de eigenlijke proef begint. Bij een tweede type diviseur zonder T stuk wordt het zakje rechtstreeks aan het vrije been aangesloten. Bij een derde type ten slotte waren bij *b* twee capillaire metaalbuisjes ingesoldeerd, welke aan weerszijden van de scheidingswand tot aan de lepels reikten en waardoor het mogelijk was, in verbinding met de door KRAAN (77) beschreven apparatuur, telkens aan het eind van een uitademing een kleine hoeveelheid alveolairlucht weg te zuigen uit de omgeving van de bifurcatie en wel naar verkiezing hetzij van de rechter-, hetzij van de linkerlong.



Fig. 2.

„Diviseur”, welke ingebracht in de trachea, de afzonderlijke ventilatie der beide longen mogelijk maakt.

d. Beschrijving van de proefopstelling.

De eisch, waaraan de hier te beschrijven proefopstelling moest voldoen, was, dat nauwkeurig werd opgeteekend de veranderingen zoowel van de diepte als van de frequentie der ademhalingen in geval deze zouden optreden, wanneer de samenstelling van de gasinhoud der geïsoleerde long werd gewijzigd. Daar de inhoud van deze long naar willekeur gewisseld moest kunnen worden, lag het voor de hand de volumeveranderingen van de andere, normaal doorstroomde long te registreren. Al-

hoewel dit dan ook in alle hier mede te deelen proeven is geschied, dient men er zich toch rekenschap van te geven welke mogelijke bezwaren aan deze letterlijk eenzijdige registratiewijze verbonden zijn.

Ten eerste is het mogelijk, zooals b.v. SERCER (92) meent te hebben aangetoond, dat er een vrij verregaande onafhankelijkheid bestaat tusschen de linker- en rechterhelft van het ademapparaat zóódanig, dat de ademhaling van de eene zijde kan verdiepen zonder dat die van de andere noemenswaardig toeneemt. Deze opmerkelijke resultaten verkregen door middel van pneumografisch onderzoek bij menschen op het eenzijdige aanwenden van sterke prikkels op het neusslijmvlies waren mij reeds voor enkele jaren een aanleiding tot een reeks experimenten bij konijnen, waarbij ik mij heb bediend van een modificatie van de slipregistratie van HEAD (78), waardoor het mogelijk was de spanningsveranderingen van de rechter en linker diaphragmahelft afzonderlijk te registreeren. Het resultaat van deze niet gepubliceerde proeven, waarop ik naar mijn meening, ook nu niet nader behoef in te gaan, was echter volkomen negatief. Voor zoover ik kon nagaan reageert het ademapparaat ook op de meest eenzijdige prikkels, b.v. ammoniak inblazen in één neusgat, volkomen als één geheel en daar de omstandigheden, waarin deze proeven werden verricht overeenkomen met die van het huidige onderzoek, meen ik, dat hier de mogelijkheid van een verschil in reactie der ademspieren van de rechter en linker lichaamshelft buiten beschouwing kan worden gelaten.

Mogelijk is daarentegen, dat tengevolge van de eenzijdige registratie, ons een volumeverandering van de geïsoleerde long ontgaat, dus een reactie van het spierweefsel der longen op de rechtstreeks prikkelende werking van de ingeademde gassen.

Zoo vond b.v. LOHR (79), dat inademen van koolzuur in de lagere concentraties (0—30 %) een bronchodilatatie te weeg brengt, terwijl de hogere concentraties (tot 100 %) een met toenemende concentratie sterkere bronchoconstrictie ten gevolge hebben. Op deze uitkomsten, met uitgesneden kattenlongen verkregen, zouden volumeregistraties van de adembewegingen der op boven beschreven wijze geïsoleerde long een uitstekende contrôle vormen.

Een aantal proeven werden dan ook met dit doel verricht en inderdaad werden aanzienlijke volumeveranderingen gevonden, welke echter ten slotte slechts artefacten bleken te zijn, berustend op het feit, dat groote hoeveelheden koolzuur in het vochtige longweefsel kunnen oplossen en daarin kunnen gebonden worden, waaruit ze bij daling van de alveolaire koolzuurspanning weer worden afgegeven.

Deze ervaringen pleiten niet tegen de door LOHR verkregen uitkomsten, omdat deze onderzoeker de uitgesneden longen in onkometers onderzocht en aldus uitwendig de volumeverande-

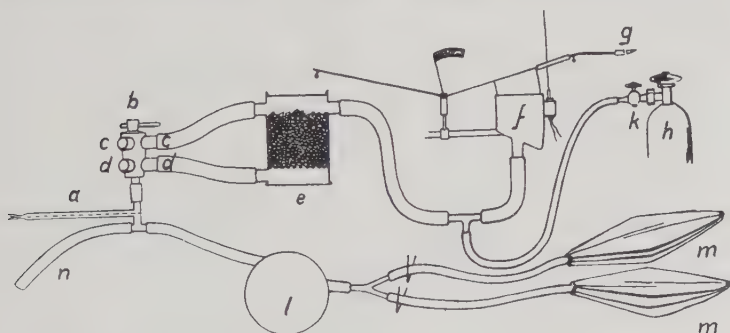


Fig. 3.

Overzicht der gebruikte proefopstelling. Voor beschrijving zie tekst.

ringen kon registreeren, terwijl het koolzuurmengsel binnen de long werd gebracht. Het oplossen van groote hoeveelheden koolzuur echter maakt de registratie van volumeveranderingen der, in het levende dier geïsoleerde long op inademen van koolzuur denkbeeldig en vandaar dat ik mij wel moest bepalen tot de registratie van de volumeveranderingen van de doorstroomde long.

De proefopstelling, welke werd gebruikt om volumeveranderingen van de in de bloedcirculatie ingeschakelde long te volgen laat zich het best verklaren aan de hand van afbeelding 3. *a* stelt een van de hierboven beschreven diviseurs voor, welke de inhoud van de doorstroomde long verbindt met de kraan *b*. Dit is een van de, door mij en NIEMEYER (80) beschreven, membraanlooze ademkleppen, welke niet alleen door de afwezig-

heid van membranen, maar evenzeer door hunne geringe schadelijke ruimte en vooral door de mogelijkheid om door het om-draaien van de kraan het dier met verschillende ademsysteemen te verbinden, zich bijzonder eigenden voor de onderhavige experimenten. *c, c* zijn de uitademings-, *d, d* de inademingsbuizen, één stel hiervan verbindt het dier met de buitenlucht, door het andere kan men het op de registratieapparatuur aansluiten. Deze laatste bestaat uit een respiratiesysteem van het gesloten type en bevat een natronkalk bus *e*, voor de absorptie van het, door het dier geproduceerde koolzuur en een spirometer *f*, welke aldus niet alleen de adembewegingen, maar ook het zuurstofverbruik van het dier registreert, wanneer men de schrijfpunt *g* op een beroete trommel laat schrijven. Dit verbruik echter kan men compenseeren door de toevoer van zuurstof uit de bombe *h* met de micrometerkraan *k* te regelen.

De compensatie gelukt echter gewoonlijk slechts ten deele, daar het zuurstofverbruik zelve aan geringe schommelingen onderhevig is, vandaar, dat de zig-zaglijn, welke de adembewegingen weergeeft, dikwijls niet horizontaal verloopt, maar in haar geheel een geringe stijging of daling vertoont.

Naast de registratie der volumeschommelingen is het van belang, dat de wisselingen in ademprequentie eveneens nauwkeurig en overzichtelijk worden opgeteekend. Daarom is bij deze proeven gebruik gemaakt van de, door FLEISCH (81) geconstrueerde en beschreven frequentieschrijver, waarvan de werking hierop berust, dat gedurende de ademhaling de schrijfpunt van dit toestel door motorkracht met gelijkmatige snelheid omhoog wordt getrokken, maar op één bepaald moment van de ademcyclus wordt een electrisch contact gesloten, hetgeen ten gevolge heeft, dat de schrijfpunt een oogenblik wordt losgelaten, naar beneden valt, doch meteen daarop weer door de motor langzaam wordt opgetrokken. Het resultaat is een aantal verticaal naast elkaar staande lijnen, waarvan de lengte evenredig is met de duur van iedere ademhaling en omgekeerd evenredig met de ademprequentie. Het komt dus bij het gebruik van dit toestel vooral aan op de constructie van een kwikcontact, dat bij iedere ademhaling, hetzij diep, hetzij oppervlakkig, steeds op het zelfde moment de electrische stroomkring van de frequentieschrijver

sluit; hoe lang de stroom door het contact gesloten blijft, doet niets ter zake, daar het verbreken van de stroomkring door het apparaat zelf geschiedt, zoodra de schrijver naar beneden is gevallen. Het contact werd door mij bevestigd aan de spirometer *f* (fig. 3), welke afzonderlijk is afgebeeld in fig. 4. Wanneer de bus (*a*) van de spirometer met de adembewegingen op en neer gaat, schuift de steel van het lichte metalen vorkje *b* met een geringe wrijving tusschen het dunne, platte metalen veertje *c* en de steel *d* van de schrijfpunt, omdat het vorkje tijdens de uitademing door de aanslag *e* wordt tegengehouden en bij inspiratie wordt gedompeld in de beide kurkbakjes *f*. Op deze wijze

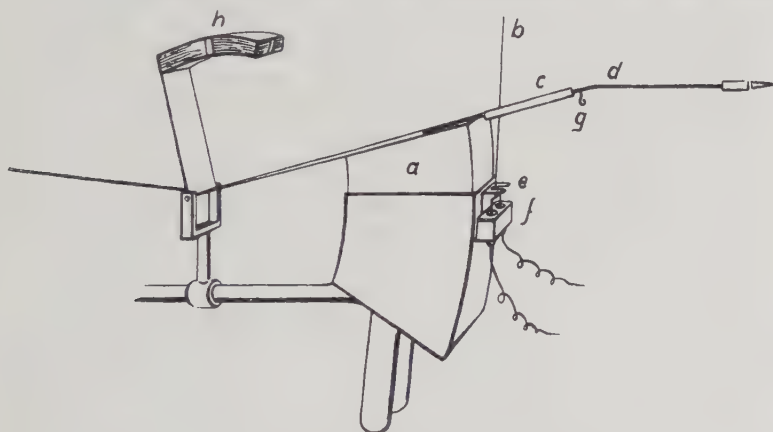


Fig. 4.

Kwickspirometer met aangebouwde contacten ter verbinding met de frequentieschrijver van Fleisch. (zie tekst).

kan het vorkje maar excursies van enkele millimeters maken, maar dit is voldoende om het afwisselend in en uit het kwik te bewegen en aldus afwisselend de stroomkring van de frequentieschrijver te sluiten en te openen. Onafhankelijk van de diepte der uitademing bevindt zich tijdens het omhoog gaan van de bus *a* het vorkje tegen de aanslag *e*, vandaar dat bij het begin der inademing de bus steeds de zelfde kleine afstand moet dalen, vóórdat de punten van het vorkje het kwik bereiken en aldus het contact wordt gesloten.

Een andere bijzonderheid van de door mij gebruikte spirometer is, dat als afsluitvloeistof niet, zooals gewoonlijk, water, maar kwik is gebezigd. Het voordeel van deze, door GESELL en MOYER (82) aangegeven modificatie, treedt vooral bij het onderzoek der ademreflexen naar voren, omdat men op deze wijze ademveranderingen ten gevolge van overdrukademen kan registreeren en de overdruk op eenvoudige wijze kan te weeg brengen door belasting van de spirometerbus, hetgeen bij de door ons gebruikte spirometer geschiedt door een gewichtje te hangen aan het haakje *g*.

Het nadeel is echter dat de spirometer uit dun plaatijzer moet worden vervaardigd en dat daardoor de gewichtsveranderingen van de bus *a* bij het op en neer bewegen in het kwik vrij aanzienlijk zijn, zoodat men bijzondere zorg moet besteden aan een goede uitbalanceering, hetgeen ons is gelukt door aan het compensatiegewicht (*h*), dat uit enkele dunne loodplaatjes bestaat, de hier afgebeelde plaats en vorm te geven.

Een ander bezwaar aan het gebruik van kwik als afsluitvloeistof verbonden is de vrij groote wrijvingsweerstand tusschen kwik en een zich daarin bewegend oppervlak. Deze remmende invloed op de spirometerbewegingen heb ik voorkomen door het kwik te overgieten met een laagje dibuthylphthalaat met het gevolg, dat de spirometer op even geringe drukverschillen reageert als een gewone waterspirometer. Door het nemen van deze voorzorgen bestaat er geen enkel bezwaar tegen het gebruik van een kwikspirometer, terwijl hierdoor bovendien het voor onze proeven zeer groote voordeel werd verkregen, dat de apparatuur op ieder gewenscht moment op lekken kon worden onderzocht op de meest eenvoudige wijze n.l. door belasten van de spirometer. Contrôle b.v. op goed afsluiten van de diviseur o.a. na spontane bewegingen van het dier kon aldus gemakkelijk geschieden en werd daarom ook steeds uitgevoerd, indien er maar eenige reden tot twijfel was.

Zooals reeds is medegedeeld bevond zich in vrijwel alle proeven de registratie aan de kant van de doorstroomde long, terwijl aan de andere zijde de apparatuur was aangesloten, waardoor naar verkiezing de samenstelling van de gasinhoud van de geïsoleerde long kon worden gewisseld. Een hoofdvereischte hiervoor is,

dat de wisseling kan plaats vinden zonder dat het dier, ook al is het slechts licht in narcose, daarvan op andere wijze iets bespeurt. In een aantal proeven werd de in fig. 3 afgebeelde opstelling gebruikt. Een pompje *l*, zoodanig geconstrueerd, dat het gas slechts met metaal en rubber in aanraking komt, zuigt het gewenschte mengsel uit een der beide 50 L zakken *m, m* en blaast dit met een snelheid van ongeveer 400 cc. per min. langs het T stuk van den diviseur *a* door slang *n* naar buiten. De geïsoleerde long ademt op deze wijze in en uit in een luchtstroom van een vooraf bepaalde samenstelling en daar ze zelf geen gaswisseling meer bezit moet reeds na enkele ademhalingen de samenstelling van de longinhoud overeenkomen met die van het gasmengsel. Het slangstuk *n* dient er voor, dat zelfs bij plotse-linge diepe zuchten geen buitenlucht kan worden teruggezogen. Het spreekt van zelf, dat het wisselen der zakken kan geschieden zonder dat het dier hiervan iets bemerkt.

Deze apparatuur werd in latere proeven vervangen door een eenvoudiger opstelling, waarbij de pomp kon vervallen. In deze werd gebruik gemaakt van een diviseur zonder T stuk (bladz. 35) en niet alleen aan de zijde van de doorstroomde, maar eveneens aan de kant van de geïsoleerde long werd een kraanklep (*b* fig. 3) bevestigd. Deze kraankleppen hebben drie paar in- en uitademingsbuizen (*c, d*), zoodat men door het omdraaien van de kraan het dier b.v. of buitenlucht of de een of de andere van twee verschillende gasmengsels kan laten ademen. Deze gasmengsels waren dan ondergebracht in rubberzakken van 5 L inhoud, voorzien van twee wijde slangen, waarvan één aan de expiratieopening *c* en de ander aan de inspiratieopening *d* van de kraanklep werd aangesloten, zoodat de ademplucht van de geïsoleerde long eerst de 5 L zak moest passeeren, voordat ze weer ingeademd kon worden. Op deze wijze werd een goede menging in het systeem verkregen en kon veilig worden aangenomen, dat reeds na enkele ademhalingen de lucht in de long overeen kwam met de lucht in de zak.

e. Contrôle der methode.

Om het hierboven beschrevene te verduidelijken en tevens als



Fig. 5.

Invloed van dubbelzijdige vagotomie op de ventilatie van de rechter- (boven) en van de linkerlong (midden) en op de duur der afzonderlijke ademhalingen (onder). De linker art. pulmonalis is afgebonden. Het verschil in grootte der adembewegingen van beide longen is het gevolg van een verschil in afmetingen der spirometers. Tijd: 20 sec. Insp. ↓ Exp. ↑

contrôle op de door mij gebruikte wijze van onderzoek, mogen de beide volgende voorbeelden dienen.

In fig. 5 zijn afgebeeld de ademveranderingen, welke optreden tengevolge van dubbelzijdige vagotomie. De operatie is op de hierboven beschreven wijze uitgevoerd; in de bovenste curve is de ademhaling van de doorstroomde long weergegeven echter zonder dat het zuurstofverbruik werd gecompenseerd, zoodat de daling van de zig-zag lijn de zuurstofopname van het dier aangeeft. Wanneer de, in de spirometer aanwezige zuurstof bijna verbruikt was, werd deze, zooals bij *a* is aangegeven, opnieuw aangevuld. In afwijking met de vroeger beschreven proefopstelling is in dit experiment ook de geïsoleerde long met een spirometer verbonden, zoodat ook van deze de ventilatie geregistreerd kon worden. Het blijkt nu, dat door afsluiting der art. pulmonalis de zuurstofopname door deze long volledig is opgeheven, daar de middelste curve, welke de volumeveranderingen van deze long weergeeft, volstrekt geen neiging tot dalen vertoont, zoodat hiermede de vol-

komen isolatie uit de bloedbaan wordt aangetoond. Het verschil in grootte der ademuitslagen van beide longen is kunstmatig

en berust op verschil in grootte der gebruikte spirometers. De onderste curve is door de frequentieschrijver geschreven en geeft de verandering in ademfrequentie weer, daar, zooals is gezegd, de lengte van iedere verticale lijn evenredig is met de

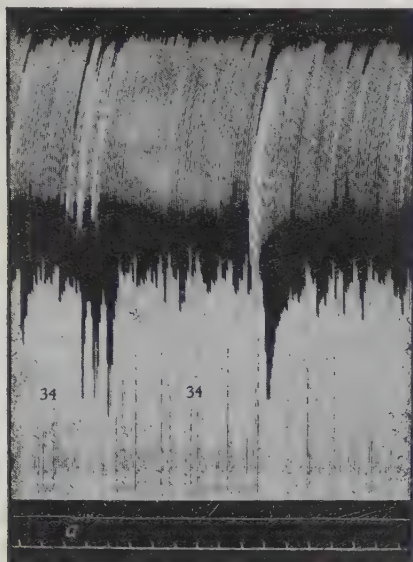


Fig. 6.

Na vagotomie heeft de ventilatie van de geïsoleerde long met 100 % koolzuur geen effect meer op de ademhaling.

Boven: Ventilatie der doorstroomde long met gecompenseerd zuurstofverbruik.

Onder: Duur der afzonderlijke ademhalingen. De cijfers geven de gemiddelde frequentie aan.

Tijd: 20 sec. Insp. ↓ Exp. ↑

duur van een ademhaling en bij de hier gebruikte afstelling van de frequentieschrijver is in de origineele opname 1 mm = 1/10 sec., hetgeen in dit geval vóór vagotomie een frequentie levert van $10/15 \times 60 = 40$ en na vagotomie $10/29 \times 60$ of ongeveer 21 ademhalingen per minuut. Op het moment van de dubbelzijdige vagusdoorsnijding ziet men behalve de sterke afname der frequentie, het toenemen van het ademvolume van beide longen en tevens uit de bovenste curve, dat niettegenstaande de groote verandering der ademhaling, het zuurstofverbruik zich vrijwel niet wijzigt. Nog leerzamer is de volgende proef waarvan de opname in fig. 6 is afgebeeld. In dit experiment was de linker pulmonalis afgebonden en geschiedde de registratie van het ademvolume (bo-

venste curve) van de rechterlong, waarvan het zuurstofverbruik gecompenseerd werd. De onderste curve geeft aan de duur der afzonderlijke ademhalingen en de hierbij vermelde cijfers de gemiddelde frequentie per minuut. Beide vagi zijn reeds eenigen tijd te voren doorsneden en dit in verband met het afbinden

van de art. pulmonalis plaatst de linkerlong in een bijzonder geïsoleerd positie. Hoe volkomen deze isolatie is, blijkt uit het feit, dat wanneer bij *a* de inhoud van de long vervangen wordt door zuivere koolzuur, noch de ademdiepte, noch de ademfrequentie verandert, zelfs al blijft de long minutenlang met het gas gevuld. Hiermede is nogmaals bewezen, dat afbinden van de art. pulmonalis voldoende is om een long uit de circulatie te isoleren, daar zelfs na vulling met 100 % CO_2 , dit gas ook na minuten niet in staat is langs de bloedbaan het ademcentrum in voldoende concentratie te bereiken om prikkelend te kunnen werken. Dit resultaat, alsmede het, in de vorige proef aangetoonde, uitblijven van de zuurstofopname in de afgebonden long toonen aan, dat het isolement uit de bloedsomloop volkomen is en dat anastomosen met de bronchiaalcirculatie, ofschoon deze intact is gelaten, geen rol van eenige beteekenis spelen.

Ten slotte levert de laatst medegedeelde proef een indirect bewijs van het goed afsluiten van den diviseur. Eén long en ééne zijde van de diviseur is immers gevuld met zuivere koolzuur; het ademcentrum, dat uiterst gevoelig is voor veranderingen in de alveolaire koolzuurspanning der andere long, reageert in het geheel niet, zoodat we zonder twijfel mogen aannemen, dat de scheiding van de luchtwegen der beide longen afdoende is.

RESULTATEN.

a. Gevoeligheid der longreceptoren voor koolzuurconcentraties beneden de normale alveolairspanning.

In alle experimenten, waarvan de uitkomsten hier besproken zullen worden, werd de operatie op de bovenbeschreven wijze uitgevoerd en de proefopstelling gebruikt, welke in de voorafgaande bladzijden is uiteengezet. De linkerlong werd geïsoleerd, zoodat de rechter doorstroomd bleef en dus deze de gaswisseling van het dier in stand moest houden. Verder neem ik aan dat door de, op bladz. 42 e.v., gegeven voorbeelden voldoende bewijs is geleverd om te mogen aannemen, dat afbinden der art. pulmonalis bij het konijn een long volkomen uit de bloedstroom uitschakelt, zoodat op het centrum een verandering der gasinhoud van deze long alleen langs nerveuze weg kan inwerken.

Indien men het 5 % koolzuur—lucht mengsel, dat de geïsoleerde linkerlong kort na de operatie te ademen kreeg, vervangt door koolzuurvrije lucht, dan ziet men geleidelijk de duur der ademhalingen afnemen en weer langzaam toenemen, zoodra het oorspronkelijke koolzuurmengsel wordt toegediend. Deze verandering der ademfrequentie kan zeer sterk zijn, ze is soms gering, maar slechts heel zelden volkomen afwezig. Over de wisselende sterkte van dit effect zal later nog voldoende sprake zijn, eerst zullen we het verschijnsel nader beschrijven aan de hand van een paar voorbeelden, waar het zeer duidelijk tot uiting is gekomen.

In afbeelding 7 zijn boven de volumeschommelingen der doorstroomde long weergegeven, daaronder de duur der afzonderlijke ademhalingen, waarbij de cijfers de gemiddelde frequentie aangeven. Het hieronder geplaatste signaal geeft het moment aan, waarop de geïsoleerde long werd omgeschakeld van een 6 % koolzuurmengsel op koolzuurvrije lucht en de terugkeer tot het

oorspronkelijke mengsel, terwijl de onderste lijn de tijd aangeeft in 20 seconden. In deze

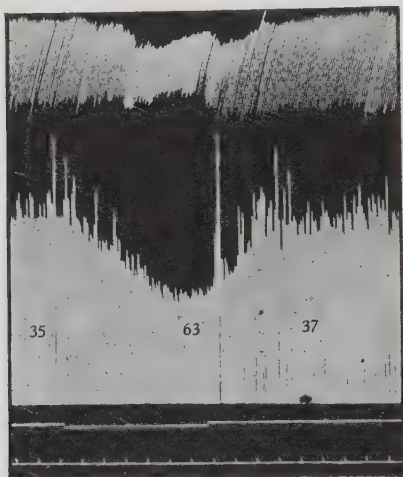


Fig. 7.

Vervangen van het 6 % koolzuurmengsel in de geïsoleerde long door koolzuurvrije lucht.

Boven: Ventilatie van de doorstroomde long met gecompenseerd zuurstofverbruik.

Onder: Duur der afzonderlijke ademhaling. De cijfers geven de gemiddelde frequentie aan.

Tijd: 20 sec. Insp. ↓ Exp. ↑

proef is de ademfrequentie in het begin vrij gering (35 per minuut), waarschijnlijk tengevolge van een morphine injectie (5 mgr./Kgr subcut.) welke eenigen tijd tevoren was toegediend.

Het overschakelen op koolzuurvrije lucht heeft eerst geen effect, maar, wanneer na enkele ademhalingen de oorspronkelijke gasvulling der longen is uitgewassen ontwikkelt zich tegelijk met een expiratoire afname der ademdiepte een frequentietoename, welke aangroeit tot bijna het dubbele der oorspronkelijke frequentie (63). Het effect heeft ongeveer anderhalf tot twee minuten nodig om tot volle ontwikkeling te komen en het ligt voor de hand aan te nemen, dat, omdat het

optreden van dit verschijnsel samenhangt met een daling der alveolaire koolzuurspanning, dit tijdsverloop noodig is voor de geleidelijke diffusie van het gas uit de weefsels.

Het bewijs, dat we hier met een omkeerbaar proces te doen hebben, wordt geleverd door terug te schakelen op het 6 % koolzuurmengsel, waardoor op eenzelfde geleidelijke manier zich de oorspronkelijke toestand herstelt en de kleine snelle ademhalingen weer overgaan in langzame, diepe.

In groote trekken vertoont hetzelfde beeld fig. 8, waarin een opname is weergegeven met een ander dier verkregen. De beginfrequentie is hier veel hoger, ofschoon ook hier een subcutane

morphineinjectie werd toegediend, waarop de ademhaling echter veel minder sterk reageerde dan in het vorige geval.

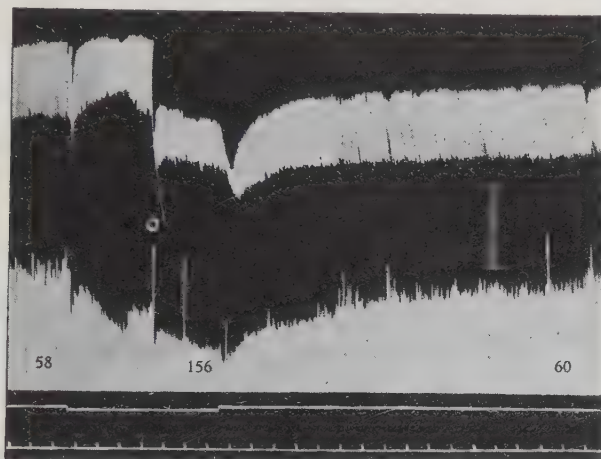


Fig. 8.

Vervangen van het 6 % koolzuurmengsel in de geïsoleerde long door koolzuurvrij lucht.

Boven: Ventiliatie van de doorstroomde long met gecompenseerd zuurstofverbruik.

Onder: Duur der afzonderlijke ademhaling. De cijfers geven de gemiddelde frequentie aan.

Tijd: 20 sec. Insp. ↓ Exp. ↑

Het omschakelen zelf op de zak met koolzuurvrije lucht geschiedde waarschijnlijk niet geheel ongemerkt daar het dier hierop reageert met een zucht (bovenste curve) en een tijdelijke versnelling der ademhaling (onderste curve), spoedig echter treedt ook hier een geleidelijke frequentietoename op, welke echter wordt onderbroken door een zeer diepe spontane zucht (*a*) voorafgegaan, zooals dikwijls gebeurt, door een tijdelijke verdieping en verlangzaming der ademhaling.

Blijkbaar heeft bij deze zeer diepe, geforceerde inspiratie de divisieus iets gelekt, waardoor het geheele niveau, waarop de volumeregistratie verder plaats vindt inspiratoir is verschoven. Dit althans is de meest waarschijnlijke verklaring voor de blijvende volumetoename der longen, welke de curve te zien geeft.

De toename der frequentie is in deze proef zoo sterk als we het zelden hebben waargenomen en bedraagt bijna het driedubbele van de uitgangswaarde, welke zelf een normale en zeker niet een abnormaal geringe ademfrequentie voor een konijn is. Deze hooge frequentie (156 per min.) gaat gepaard aan een afname der ademdiepte; op het moment, waarop de ademdiepte plotseling zeer sterk afneemt en de frequentie nog meer begint toe te nemen en het geheel de indruk maakt van een inspiratoire kramp van de ademspieren wordt, zooals het signaal aangeeft, teruggeschakeld op het 6 % koolzuurmengsel. Hierdoor wordt de kramptoestand even snel gecoupeerd als ze was ontstaan en vindt een geleidelijke teruggang plaats tot de uitgangstoestand. Ook nu weer worden voor de volledige ontwikkeling van het verschijnsel evenals voor het algeheele herstel meerdere minuten vereischt.

In deze curve en wel in het gedeelte, dat de terugkeer tot de oorspronkelijke toestand weergeeft, zoowel als in de voorafgaande (fig. 7) kan men waarnemen, dat bij het grooter worden der ademhalingen vooral de uitademingsdiepte toeneemt, terwijl op de laatstgenoemde curve zeer fraai is te zien, dat het kleiner worden der adembewegingen hoofdzakelijk wordt teweeggebracht door onvolledig worden der expiraties. Het is aldus duidelijk, dat de frequentietoename vergezeld gaat van een toename van de tonus der inademingsspieren, welke versterkte inspiratietonus, in de in fig. 8 weergegeven proef, aangroeit tot de reeds vermelde inspiratiekramp. Het ligt voor de hand om in deze resultaten een argument te zien ten gunste van de theorie van HESS (40), welke immers vereischt, dat toename van diaphragmatonus met een vermeerdering, tonusafname daarentegen met een vermindering der ademfrequentie gepaard gaat. Hieraan moet echter worden toegevoegd, dat wij in andere soortgelijke experimenten niet zelden aanzienlijke schommelingen in de expiratietoestand der longen hebben waargenomen zonder eenige daarmee vergezeld gaande verandering in de frequentie der ademhalingen, zooals b.v. in de proef, waarvan de opname in fig. 9 is afgebeeld.

Dit experiment werd verricht met de bedoeling om na te gaan of de gevolgen van de daling der alveolaire koolzuurspanning in

de geïsoleerde long beneden de normale waarde van voorbijgaande of van blijvende aard zijn, m.a.w. of er eenige aanpassing optreedt aan de gewijzigde omstandigheden. Het antwoord hierop wordt door de curve duidelijk gegeven, n.l. de veranderingen zoowel van het ademvolume als van de frequentie duren precies zoo lang als de long met koolzuurvrij gas gevuld blijft om daarna

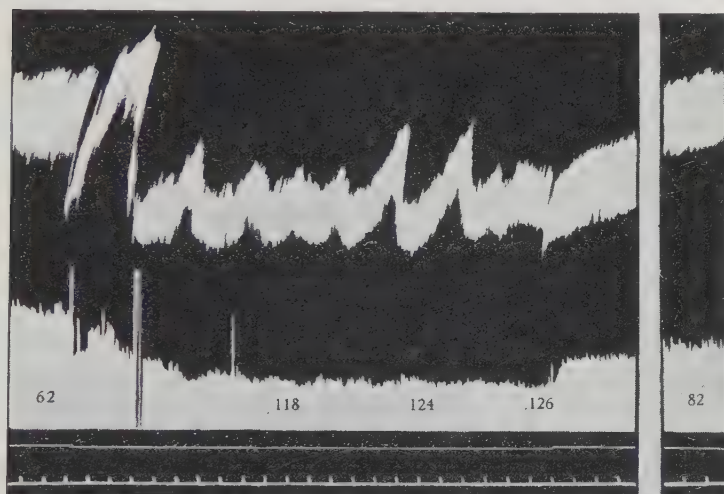


Fig. 9.

Vervangen van het 6% koolzuurmengsel in de geïsoleerde long door koolzuurvrije lucht.

Boven: Ventilatie van de doorstroomde long met gecompenseerd zuurstofverbruik.

Onder: Duur der afzonderlijke ademhaling. De cijfers geven de gemiddelde frequentie aan.

Tijd: 20 sec. Insp. ↓ Exp. ↑

De opname werd aan het einde enkele minuten onderbroken.

langzaam te verdwijnen, doch na het terugschakelen is zelfs na minuten de ademdpte nog duidelijk kleiner en de frequentie hooger dan normaal.

Wanneer men ook in deze curve de schommelingen in diaphragmatonus, zooals weergegeven door de expiratiestand der volumecurve, vergelijkt met de frequentieveranderingen, dan blijkt in groote lijnen wel een zeker parallelisme te bestaan en

ook nu gaat in het algemeen tonustoenamen vergezeld van frequentievermeerdering. Maar in bijzonderheden beschouwd, blijkt er echter van dit samengaan niet veel, de talrijke schommelingen, welke de ademcurve vertoont, worden door de frequentiecurve ternauwernood of in het geheel niet gevolgd. Deze en meerdere dergelijke waarnemingen stemmen niet overeen met de theorie van HESS, hun aantal is echter te gering om een definitief oordeel uit te spreken over dit vraagstuk, dat overigens ons probleem slechts in de verte raakt.

De normale alveolaire koolzuurspanning ligt ook bij konijnen ongeveer bij 5—6 %, hetgeen ik heb kunnen bevestigen door een aantal analyses van de lucht, welke zich op het einde van de uitademing bevindt, ter hoogte van de bifurcatie, na deze te hebben opgevangen met de op pag. 35 aangegeven methode. Van daar dat de geïsoleerde long tusschen de waarnemingen in steeds gevuld werd gehouden met een 5—6 % koolzuurmengsel, overeenkomende met normale omstandigheden. Uitgaande van deze toestand werd de invloed van andere longvullingen onderzocht, eerst die van geheel koolzuurvrije gasmengsels, waarvan de resultaten reeds zijn medegedeeld, en vervolgens ook van alle tusschenliggende koolzuurmengsels. Het bleek nu dat de ademveranderingen, welke hierboven werden beschreven, in de sterkte, waarmede zij optreden, een zekere evenredigheid vertoonden met de in de long heerschende koolzuurspanning echter in dien zin, dat reeds een vrij aanzienlijke frequentieafname en dieptetoeename het gevolg was van het vervangen van een koolzuurvrije vulling door een mengsel, dat slechts 1 à 2 % koolzuur bevatte en dat de overgang naar vullingen met een hooger koolzuurgehalte een steeds geringer effect gaf.

Een paar maal veroorzaakte ook het omschakelen van 5—6 % op 7 % koolzuur noch een geringe, maar toch onmiskenbare verlangzaming en verdieping der adembewegingen. Het is echter niet mogelijk om de uit deze proeven verkregen gegevens statistisch te rangschikken of in curve onder te brengen, ten deele, omdat mij hiertoe te weinig gegevens ten dienste staan, maar vooral, omdat het ademcentrum hiervoor niet schematisch genoeg te werk gaat en b.v. de ademdiepte en frequentie, welke optreedt bij een vulling met 4 % koolzuur niet steeds dezelfde is, maar

o.a. er van afhangt of men van een hooger of lager percentage is uitgegaan, of deze uitgangstoestand lang heeft bestaan e.d. Ik heb er daarom van afgezien om te trachten de hier vermelde afhankelijkheid der ademveranderingen van koolzuurspanningen beneden de 5 à 6 % in het ingeademde gasmengsel in getallen uit te drukken, ofschoon het feit zelve in de verschillende desbetreffende opnamen duidelijk tot uiting komt.

b. Gevoeligheid van de longreceptoren voor koolzuurconcentraties boven de normale alveolairspanning.

Wanneer men de 6 % koolzuurvulling der geïsoleerde long vervangt door mengsels met 10, 30, 50 enz. % koolzuur, is gewoonlijk volstrekt geen verandering in de ademhaling te bespeuren, pas de nog hogere percentages n.l. 80 % en meer nog 100 % koolzuur werken prikkelend, d.w.z. doen de frequentie der adembewegingen plotseling toenemen, terwijl echter de afname der ademdiepte maar van weinig beteekenis is.

Tijdens het in fig. 10 weergegeven experiment werd bij *a* de 6 % koolzuurvulling der long vervangen door zuivere koolzuur, waarop het dier, zooals gewoonlijk, ook in deze proef reageert met een enkele diepe inspiratie en even vasthouden van deze inspiratiestand, hetgeen echter spoedig gevolgd wordt door ademhalingen van vrijwel normale diepte. Tegelijkertijd is de ademfrequentie op het koolzuurademen plotseling toegenomen, maar vertoont daarna een neiging om op de uitgangswaarde terug te keeren, niettegenstaande de long met koolzuur gevuld blijft. Deze frequentieafname gaat ook nu gepaard aan een duidelijk verlies van de, op het moment van koolzuurtoevoer sterk vermeerderde tonus der inademingsspieren, waardoor de expiratiestand der ademhaling weer het oorspronkelijke niveau benadert. Het is opvallend, dat het inademen van 100 % koolzuur, wanneer men het transport langs de bloedbaan heeft uitgeschakeld, doch bij volkomen intacte zenuwverbindingen, zulk een betrekkelijk gering effect heeft, dat bovendien reeds spoedig neiging vertoont tot verdwijnen. Het is dan ook waarschijnlijk, dat de langdurige en heftige reacties welke in de literatuur (zie

pag. 8) zijn beschreven, grootendeels moeten worden geweten aan inwerking van het door de circulatie getransporteerde gas, hetzij op het ademcentrum, hetzij op het elders in het lichaam gelegen zenuwstelsel, dat gevoelig is voor de koolzuurspanning van het bloed zooals b.v. de sinus caroticus (HEYMANS (83)).

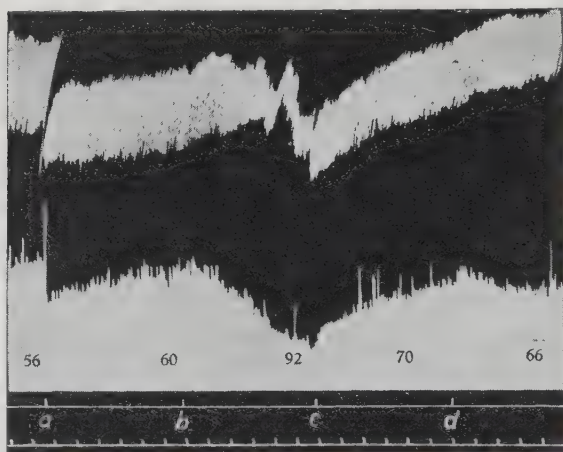


Fig. 10.

Vervangen van het 6 % koolzuurmengsel in de geïsoleerde long door 100 % koolzuur (*a*); bij *b* overgang op koolzuurvrije lucht; bij *c* op 100 % koolzuur en bij *d* de terugkeer op 6 % koolzuur.

Registratiewijze dezelfde als in fig. 7.

Dat we hier niet te doen hebben met de gevolgen van een locale inwerking van koolzuur, dat volgens de onderzoekingen van LOHR (79) in hooge concentratie ingeademd een sterke bronchoconstrictie veroorzaakt, wordt aangetoond door een vergelijk met de op pag. 43 reeds afgebeelde fig. 6, waaruit blijkt, dat na vagusdoorsnijding alle gevolgen van koolzuurademen uitblijven. Ook blijkt in vergelijk met de drie hiervóór weergegeven curven (fig. 7, 8, 9) een typisch verschil te bestaan in de reactie op het invoeren van zuivere koolzuur of van koolzuurvrije lucht in de geïsoleerde long. In het laatste geval immers is geen spoor van aanpassing der ademhaling te bespeuren, maar blijft b.v. de frequentietoename zich, zooals uit fig. 9 blijkt, minutenlang op

een hoog peil handhaven. Een nog duidelijker vergelijk van de gevolgen van een koolzuurvulling en een koolzuurvrije vulling der uit de circulatie genomen long doet ons het vervolg van de in fig. 10 afgebeelde proef zien, waar bij *b* van 100 % koolzuur op koolzuurvrij gas werd omgeschakeld. Het gevolg hiervan komt geheel overeen met hetgeen ons de vroeger medegedeelde proeven lieten zien; de geleidelijke ontwikkeling der ademveranderingen vormt echter een scherpe tegenstelling met het effect van koolzuurademen, terwijl zoowel de diepteafname als de frequentietoename veel sterker uitgesproken zijn dan bij het ademen van 100 % koolzuur ooit het geval was.

Bij *c* werd de long weer met 100 % koolzuur gevuld, hetgeen, na weer een kort moment van zeer oppervlakkig ademen, de ademdiepte abrupt doet toenemen, vergezeld van een meer geleidelijke verlenging der ademduur, welke frequentieafname door zuivere koolzuur zich misschien sneller ontwikkelt dan die door 6 % koolzuur, daar overschakelen op het laatstgenoemde mengsel (bij *d*) nog een geringe tijdelijke versnelling veroorzaakt, welke echter spoedig overgaat in de, in vorige proeven reeds aangetoonde, geleidelijke terugkeer tot de normale frequentie.

c. Gevoeligheid van de longreceptoren voor veranderingen in het zuurstof- en het stikstofgehalte der alveolairlucht.

De opmerkelijke gevoeligheid van het zenuwstelsel der longen schijnt zich, voor wat de ademgassen betreft, tot koolzuur te bepalen, noch hooge noch lage zuurstof- of stikstofconcentraties hebben eenig gevolg, wanneer maar het koolzuurgehalte gelijk wordt gelaten, hetgeen blijkt uit de beide curven van fig. 11 (blz. 54). In opname A wordt bij het signaal gewisseld van een mengsel van 6.26 % CO₂, 15.16 % O₂ en 78.58 % N₂ op een van 6.80 % CO₂ en 93.20 % N₂ en in opname B wordt het mengsel van 6.26 % CO₂, 15.6 % O₂ en 78.58 % N₂ vervangen door 6.60 % CO₂ en 93.40 % O₂, in A wordt dus de zuurstofspanning sterk verlaagd en het stikstofgehalte verhoogd, in B vindt het omgekeerde plaats, echter in beide gevallen zonder eenige verandering in de ademhaling te veroorzaken.

Binnen ruime grenzen blijven ook wisselingen in temperatuur en vochtigheidsgraad van het ingeademde gasmengsel zonder

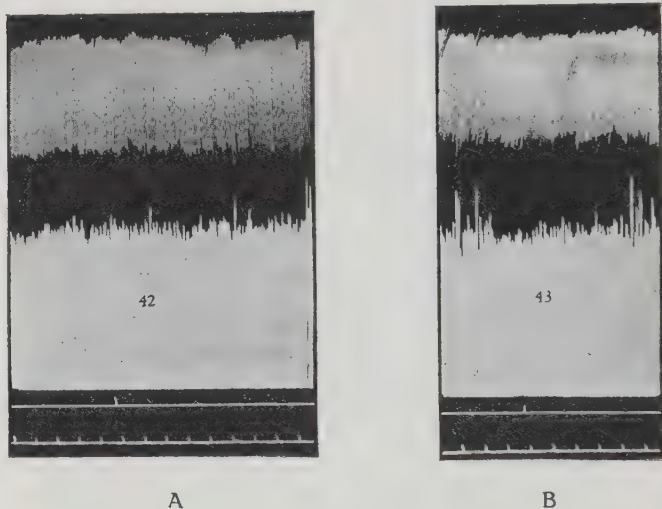


Fig. 11.

In opname A wordt het lucht-koolzuurmengsel in de geïsoleerde long vervangen door een stikstof-koolzuurmengsel met gelijk koolzuurgehalte. In opname B vindt hetzelfde plaats met een zuurstof-koolzuurmengsel. Registratie dezelfde als in fig. 7.

eenig effect, zoodat het overbodig is om de mengsels vóór het inademen te verwarmen en met waterdamp te verzadigen.

d. Zenuwbanen, waarlangs de impuls verloopt.

Door de verschillende experimenten, waarover hierboven verslag is uitgebracht, is naar mijne meening voldoende aangetoond, dat het in de longen vertakte zenuwstelsel receptoren moet bezitten, welke voor koolzuur gevoelig zijn, eenerzijds in de geringere concentraties van 0 tot 6 % en anderzijds in de zeer hooge van 80 % en daar boven. Op pag. 43 zijn reeds proeven medegedeeld, welke bewijzen, dat het effect van het inademen van de hoogere koolzuurconcentraties verdwijnt na

dubbelzijdige vagotomie en hiervoor is fig. 6 als voorbeeld gegeven.

Maar ook de impulsen, welke worden opgewekt door daling der alveolaire koolzuurconcentraties beneden normale waarden, blijken uitsluitend over de vagus te verlopen. Fig. 12 geeft een dergelijke proef weer, waarbij na dubbelzijdige vagotomie op het, door het signaal aangegeven moment de geïsoleerde long van ongeveer 6 % CO₂ weer op koolzuurvrije lucht werd overgeschakeld, ditmaal echter zonder eenig gevolg. Daar bovendien nimmer eenige verandering in het optreden van het bestudeerde effect kon worden waargenomen tengevolge van het wegnemen van het Gl. stellatum, moeten we tot de gevolgtrekking komen, dat de impuls, welke het ademcentrum verwittigt van de veranderingen in de alveolaire koolzuurspanning der geïsoleerde long uitsluitend langs de sensibele vagusvezels verloopt en dat hiervoor noch de sympatische noch de door KURÉ en zijn medewerkers (43, 44) aangetoonde parasympathische vezels van het Ganglion stellatum in aanmerking komen.

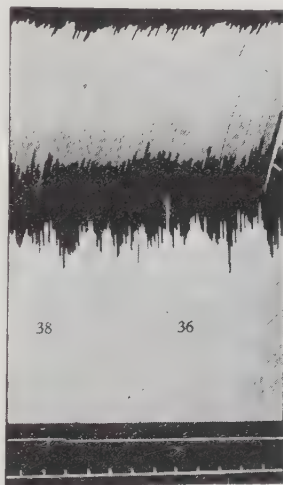


Fig. 12.

Beide vagi zijn reeds geruimen tijd doorsneden. Herhaling van de in fig. 7, 8 en 9 afgebeelde proef, dus vervanging van het 6 % koolzuurmengsel in de geïsoleerde long door koolzuurvrije lucht. Registratiewijze dezelfde als in fig. 7.

e. Bespreking van de omstandigheden, welke van invloed zijn op de grootte van het waargenomen effect.

Nu we op de voorafgaande bladzijden het voornaamste resultaat van ons onderzoek hebben uiteengezet en de reactie van de ademhaling op prikkeling der sensibele vagusuiteinden in de longen door verandering der alveolaire koolzuurspanning zoo

nauwkeurig mogelijk hebben omschreven, dient hier te worden opgemerkt, dat, om de beschrijving van de verschillende details te vergemakkelijken, ter illustratie enkele experimenten werden uitgekozen, bij welke de effecten wel zeer duidelijk tot uiting zijn gekomen. In de tientallen, door ons verrichte experimenten bleken frequentieverhoogingen van 100 of zelfs 200 % met de daaraan corresponderende sterke ademvolumeveranderingen niet dikwijls voor te komen, effecten met een ademversnelling van ongeveer 30 % waren de regel, daarentegen was het uitblijven van het verschijnsel, zonder dat daarvoor een bijzondere reden, zooals halfzijdige pneumothorax, kon worden opgegeven, zeldzaam. De geringere effecten, hoewel minder demonstratief, vertoonden echter dezelfde karakteristieke bijzonderheden en spraken in geenen deele de hierboven vermelde resultaten tegen. Het opsporen van de oorzaak, waarom het verschijnsel zich in de verschillende proeven in zulk een wisselende sterkte vertoonde, heeft mij langen tijd bezig gehouden, maar het is mij niet gelukt hiervoor een enkele bepaalde reden te vinden.

Dit nu behoeft geen verwondering te wekken, daar in het physiologisch experiment niets zoo lastig is vast te leggen als de z.g. standaardcondities voor het optreden van een bepaald verschijnsel, vooral wanneer de te onderzoeken reactie niet vooraf kunstmatig geïsoleerd is, maar in samenhang met de overige physiologische functies van het organisme wordt onderzocht. Zoo verschijnen b.v. zelfs de zoo overbekende gevolgen van vagusdoorsnijding op de ademhaling in ieder experiment weer op een eigen wijze n.l. soms abrupt, soms zeer geleidelijk, terwijl quantitatief de veranderingen in frequentie en vorm der ademhalingen een groote verscheidenheid kunnen vertoonen.

Het effect van de electriche prikkeling van de periphere vagusstomp vertoont een nog grootere wisselvalligheid, zoodat men vooraf slechts zeer algemeene voorspellingen kan maken en iedere proef afzonderlijk moet behandelen. Alleen de zuiver vegetatieve functies zooals spijsvertering, bloedsomloop enz. laten ten deele een quantitatieve behandeling toe, maar ook deze niet dan in zeer beperkte mate, wanneer men ze bestudeert als onderdeel van het geheele organisme. Slechts door verregaande isolatie b.v. bij bestudeering van uit het lichaam genomen, over-

levende organen kan men vrij goed reproduceerbare reacties verkrijgen, waarbij men dan echter niet uit het oog moet verliezen, dat de verkregen stabiliteit een kunstmatige is en even vreemd aan het organisme als de omstandigheden, waarin men het onderzoek verricht.

Voor alle physiologische functies is juist een buitengewone variabiliteit regel, welke regel bevestigd is geworden zelfs voor zulke schijnbaar eenvoudige reacties als de eigenreflexen van spieren. Zoo hebben JACOBSON (84) en anderen aangetoond, dat voor het tot stand komen van de kniepeesreflex een zeer bepaalde toestand van het zenuwstelsel noodzakelijk is, welke zij neurotonus noemen, en waarvan zoowel een toename als een afname de kniepeesreflex doet verminderen. Versterkte neurotonus vindt men o.a. bij psychische emoties, hoe gering dan ook, verzwakte neurotonus b.v. tengevolge van narcose of in de toestand welke JACOBSON beschrijft als „progressive relaxation”. De juiste graad van neurotonus, welke aldus zulk een voorname rol bij het optreden van reflexen schijnt te spelen, is in het vivisectorisch experiment zeer lastig te verkrijgen, daar zoowel een te geringe narcose, door het werkzaam blijven van psychische invloeden, als een te diepe narcose nadeelig werken.

Het meeste heil is nog te verwachten van een zoodanige narcose, dat juist de gewaarwordingen zijn afgestompt, maar het is zeer lastig de dieren in zulk een toestand te krijgen en te houden, deels omdat elke objectieve maat ontbreekt, deels, omdat zooals algemeen bekend is, de narcosegevoeligheid van verschillende individuen zeer uiteenlopend is. Geruimen tijd heb ik getracht in de HERING-BREUER-reflex d.w.z. in de gevoeligheid der ademhaling voor druktoename in de longen (door belasting van de spirometer) een objectieve maat te vinden om een geschikte narcosediepte vast te stellen, doch het bleek, dat dit drukeffect (ademverlangzaming door positieve druk in de longen) bij het intacte dier aan even sterke wisselingen onderhevig was als ieder andere reflex. Ook de gevoeligheid voor het inademen van hooge koolzuurpercentages in de geïsoleerde long werd geprobeerd, doch bleek evenmin als betrouwbare maat te gebruiken voor de reflexgevoeligheid van het zenuwweefsel der longen. Daarom zijn in een reeks proeven enkele narcotica in

verschillende doseeringen aangewend zonder een andere maatstaf dan het te onderzoeken effect zelve, een omslachtige weg, daar de geheele boven omschreven operatie moest worden uitgevoerd vóór men het resultaat kon beoordeelen.

In een vijftal proeven hebben we in diepe ethernarcose de hemisferen weggenomen en in een tweetal na het verdwijnen der narcose het effect in middelmatige sterkte zien optreden. Echter is het ons niet mogelijk in het enthousiasme van SJÖBLOM (69) te deelen, die in deze operatie de eenige geschikte werkwijze ziet voor reflexstudies, ten minste niet bij konijnen en wel grootendeels vanwege de zeer sterke bloedingen, die vrijwel niet te ontgaan zijn, alsmede vanwege het feit, dat het verkregen praeparaat niet zelden hypergevoelig is voor de geringste prikkels (trillingen, geringe stooten enz.).

Van de verschillende vormen van narcose heeft de inhalatienarcose het groote voordeel dat men van moment tot moment de narcosediepte kan regelen, daarentegen het voor ons onderzoek even groot nadeel, dat alle narcoticum de longen moet passeeren en aldus de, in de bronchiaalwand zich bevindende zenuwelementen blootgesteld worden aan buitengemeen hooge concentraties van het narcosemiddel, waarvan gemakkelijk blijvende storingen het gevolg kunnen zijn. Als inhalatienarcoticum hebben we ether gebruikt en om de boven vermelde reden hiervan niet meer toegediend dan voor de operatie noodig was, waarbij ons nogmaals opviel, hoe verschillend de hoeveelheid is, welke bij verschillende dieren vereischt wordt voor een toereikende narcose, daar de toegediende dosis soms het dubbele moet bedragen. Wacht men eenigen tijd na de operatie tot het dier zich van de acute gevolgen der narcose heeft hersteld en deze in de, na de narcose langen tijd blijvende, somnolente toestand verkeert, dan kan het gebeuren, dat een enkele maal het effect duidelijk optreedt, meestal echter zal men met middelmatige verschijnselen te doen hebben. In sommige proeven was het mogelijk, dat een te geringe narcose- of hypnosetoestand hiervan de oorzaak kon zijn, daar, niettegenstaande het dier volkomen rustig lag, spontane variaties der ademhaling de veronderstelling wettigden, dat bijkomstige prikkels b.v. van de wond, het centrum bereikten.

In andere proeven echter was zulks, gezien de betrekkelijk regelmatige ademhaling, uit te sluiten en komt dus alleen de boven gestelde hypothese in aanmerking n.l. dat door het inademen van de, voor het gevoelige longweefsel zeer geconcentreerde etherdamp een blijvende beschadiging, o.a. der zenuw-elementen was ontstaan. Opmerkelijk is in dit verband, dat de ademhaling na de ethernarcose niet zelden aanzienlijk verlangzaamd was en zich in enkele gevallen na eenigen tijd zelfs een type van ademhaling ontwikkelde, welke in uitgesproken vorm karakteristiek is voor de ademhaling na dubbelzijdige vagotomie en waardoor de veronderstelling van een blijvende beschadiging der longreceptoren door de hooge etherconcentratie aan waarschijnlijkheid wint.

Om het gebruik van ether tot een minimum te beperken werd in enkele proeven vóór de operatie een subcutane morphine injectie toegediend (5 mgr. per KG lichaamsgewicht) en daarna in eenige experimenten de ether geheel weggelaten. Deze reeks proeven leverde de meeste groote effecten, waartoe een aantal van de boven weergegeven opnamen behooren, maar gaf aan de andere kant ook de meeste volkomen negatieve resultaten. Zooals bekend is (SOLLMANN (85)) oefent morphine een sterk depressorische werking uit op het ademcentrum en zijn zelfs ademfrequenties van 20 per minuut geen zeldzaamheid, hetgeen voor het konijn buitengewoon langzaam is. Deze geringe ademfrequentie, welke niet zelden na een nauwelijks verdoovende dosis (1 mgr./K.G.), optreedt kan urenlang blijven bestaan en de ervaring leerde, dat de kans op een goede ontwikkeling van het gezochte verschijnsel des te geringer was naarmate de ademfrequentie door de morphineinjectie omlaag was gedrukt, dus waarschijnlijk naarmate de graad van vergiftiging van het ademcentrum sterker was.

Deze vergiftigingsgraad bleek slechts in zeer groote trekken evenredig met de toegediende dosis en in de meeste gevallen van veel langduriger aard dan de verdoovende werking van de morphine. Dit trage herstel van het ademcentrum was mij een aanleiding om in een enkele proef pantopon (3.3 mgr./K.G. subcutaan) te probeeren, doch ook hierbij daalde de ademfrequentie sterk en kwam het gezochte effect slechts zwak tot uiting.

De eerste proeven van het onderzoek werden alle in urethaan-narcose verricht en dan nog wel in een vrij diepe (1.5 à 2 Gr./K.G.). Ofschoon dit door de volkomen passiviteit der dieren mij in samenwerking met VAN DISHOECK de gelegenheid bood de operatietechniek uit te probeeren en te perfectioneeren, was het resultaat, wat betreft het verschijnsel van de koolzuur-gevoeligheid der longreceptoren, volkomen negatief. Bij een latere terugkeer tot de urethaannarcose werden bij het toedienen van 1 Gr. per K.G. lichaamsgewicht positieve resultaten verkregen, maar gewoonlijk niet meer dan middelmatige, een nog lagere narcosedosis bleek onvoldoende voor de operatie.

Urethaan bezit het groote nadeel van alle injectienarcotica, dat men gedwongen is een bepaalde dosis in te spuiten om stoornisvrij te kunnen opereeren en dat men daarna aan de narcosediepte niets meer kan veranderen. Het eenige is af te wachten tot het dier weer ten deele uit de narcose bijkomt, hetgeen enkele uren kan duren en door mij herhaaldelijk is toegepast, doch zonder eenig succes. Waarschijnlijk is dit toe te schrijven aan nevenwerkingen van urethaan, welke o.a. ook door FRÖHLICH (74) worden beschreven en welke veel ingrijpender schijnen te zijn dan de slechts enkele uren durende narcotische werking en dagen lang kunnen blijven bestaan. Uit het feit, dat een van deze nevenwerkingen bestaat in een verschuiving van het zuur/base evenwicht van het bloed en een daarmede gepaard gaan van een sterke toename van het bicarbonaatgehalte van het plasma, welke feiten we met de hulp van MOOK en van BRINKMAN konden bevestigen, blijkt, dat door de urethaan de geheele celstofwisseling aanzienlijk gestoord moet zijn en het is zeer goed mogelijk, dat hiermede de geringe reactiviteit van het dier samenhangt. Zooals trouwens reeds is gezegd (pag. 31) achten ook andere onderzoekers urethaan ongeschikt als narcoticum voor onderzoekingen, waarbij de nerveuze regulaties worden bestudeerd en aan de hand van een groot aantal waarnemingen moet ik mij bij deze meening aansluiten.

We hebben in de vorige bladzijden in de eerste plaats de narcose beschouwd als mogelijke oorzaak, waardoor de adem-reactie, volgend op de werking van koolzuur op de longvagus-einden, in de verschillende proeven met zulk een wisselende

intensiteit optreedt. Hierbij zijn wij eigenlijk uitgegaan van de veronderstelling, dat de groote effecten, zooals deze in de afgebeelde curven werden weergegeven, de normale reactie voorstellen, welke zich in vele proeven tengevolge van vergiftiging door het narcoticum of door overheerschen van psychische invloeden maar gedeeltelijk kunnen ontplooiën. Een andere beschouwingswijze is echter ook mogelijk, n.l. dat de z.g. middelmatige effecten de normale reactie weergeven en dat de sterke gevolgen van de beschreven periphere koolzuurwerking gewoonlijk grootendeels centraal worden geremd. We hebben immers gezien, dat door daling van de koolzuurspanning in de geïsoleerde long beneden de normale alveolairspanning de ademhaling wordt aangezet, het gevolg hiervan in de doorstroomde long moet zijn een, al is het dan geringe daling der koolzuurspanning, welke echter voldoende kan geweest zijn om centraal de activiteit van het ademcentrum te doen afnemen en aldus de in ontwikkeling zijnde ademversnelling in de kiem te smoren. Het resultaat zou aldus een compromis zijn tusschen de tegenstrijdige werking, welke de daling van het koolzuurgehalte peripheer via de eene long en centraal via de andere long uitoeft. In de gevallen waarin het periphere effect volledig tot uiting kwam, moet dan waarschijnlijk door de narcose, een belemmering van de centrale regulatie hebben plaats gevonden.

Deze geheele veronderstelling berust grootendeels er op, dat de alveolaire koolzuurspanning in de doorstroomde long afneemt tengevolge van een optredende hyperventilatie. De alveolairspanningbepalingen, welke ik met dit doel heb uitgevoerd, gaven echter uiteenlopende resultaten, zoodat aan deze geen bewijskracht kan worden toegekend, te meer daar de gevoeligheid van het ademcentrum voor variaties in de alveolaire koolzuurspanning veel grooter is dan de nauwkeurigheid der alveolairbepalingen.

Om deze reden is ook van bloedgasanalysen en pH-bepaling weinig te verwachten. Uit de opnamen echter, welke groote ademveranderingen te zien geven, zooals b.v. de in fig. 7 en 8 afgebeelde curven is duidelijk, dat de frequentietoename steeds vergezeld gaat van een sterke afname der ademdpte, zoodat de totale ventilatie slechts weinig kan zijn toegenomen. En al

zou deze ook eenigszins zijn toegenomen, dan moet toch niet uit het oog worden verloren, dat met de frequentietoename de invloed van de schadelijke ruimte der ademen evenredig stijgt, zoodat de ventilatie wel moet toenemen, wil de alveolaire koolzuurspanning op het oude peil gehandhaafd blijven. Dat een werkelijke hyperventilatie met de daaraan verbonden daling der alveolaire koolzuurspanning in de doorstroomde long in sommige proeven heeft plaats gevonden, is echter niet geheel uit te sluiten.

Opmerkelijk is echter de wijze, waarop de veronderstelde centrale afremming der ademversnelling plaats zou vinden. Zooals bekend is, veroorzaakt koolzuur, bij centrale inwerking, primair volumetoename der ademhaling en pas wanneer deze een bepaalde grootte heeft bereikt treden frequentieveranderingen op. Het opmerkelijke nu bij het beschouwen der middelmatige effecten is, dat veranderingen van het ademvolume uitblijven en slechts de zich ontwikkelende frequentieveranderingen worden gecoupeerd, terwijl in de z.g. groote effecten, waarbij volgens de hypothese het ademcentrum min of meer genarcotiseerd zou zijn het, tengevolge van de daling der alveolaire CO_2 -spanning te verwachten, kleiner worden der ademhalingen zeer duidelijk optreedt. Deze voor het ademcentrum atypische reactie op daling der alveolaire koolzuurspanning doet ons dan ook veronderstellen, dat hier andere factoren in het spel zijn.

f. Bespreking der resultaten in verband met vroegere onderzoekingen.

De wisselende sterkte, waarmede het bestudeerde verschijnsel kan optreden, neemt niet weg, dat het steeds de volgende karakteristieke eigenschappen vertoont:

a. toename van de ademfrequentie, vergezeld van een afname der ademdiepte veroorzaakt door daling van het koolzuurgehalte in de geïsoleerde long beneden de 6 à 7 %.

b. deze ademveranderingen blijven bestaan zoolang de lage alveolaire koolzuurspanning gehandhaafd blijft en verdwijnen na terugkeer tot de oorspronkelijke gasvulling.

c. het onder a genoemde verschijnsel is afwezig na door-

snijding van de vagus aan de kant van de geïsoleerde long.

Uit deze feiten hebben we de conclusie getrokken, dat het longweefsel receptoren moet bevatten, welke gevoelig zijn voor de genoemde daling van het koolzuurgehalte en dat deze receptoren eindvertakkingen moeten zijn van de sensibele longvagus. In hoeverre stemmen nu deze bevindingen overeen met de gegevens, welke de literatuur ons verschaft?

Hierbij valt het reeds aanstonds op te merken, dat geen der onderzoekers zich heeft beziggehouden met koolzuurconcentraties in de longen beneden de normale alveolairspanningen en dat, voor wat betreft koolzuurconcentraties van 6 tot 80 %, onze resultaten volkomen overeenstemmen met de uitkomsten van die onderzoekers, welke hiervan geen effect konden waarnemen. Tot deze behooren o.a. ADRIAN, PARTRIDGE, KELLER en LOESER, die zooals vroeger vermeld is, de vagusactiestroomen onderzochten en daarom moet het van interesse zijn te onderzoeken of de door ons waargenomen gevolgen van daling der alveolaire koolzuurspanning beneden de normale waarde wel veranderingen van het vagogram ten gevolge hebben, een onderzoek, dat dan ook op het oogenblik in voorbereiding is.

Van de negatieve resultaten van J. F. en C. HEYMANS worden door onze proeven slechts die bevestigd, welke werden verkregen door doorstrooming der longen met dyspnoeïsch bloed, waarbij dus de koolzuurspanning in de onderzochte longen moet zijn toegenomen. Hun eveneens negatieve uitkomsten met de doorstrooming van apnoeïsch bloed komen echter met onze ervaringen niet overeen.

Men moet aannemen, dat in de proeven van deze onderzoekers, ten gevolge van de kunstmatige hyperventilatie van den donor, de koolzuurspanning van het bloed en hierdoor het koolzuurgehalte van de alveolairlucht der geïsoleerde longen aanzienlijk gedaald is, alhoewel in de gemelde publicatie hieromtrent geen nadere gegevens worden verstrekt en uit het werk van HALDANE en PRIESTLEY (86) blijkt, dat een apnoe kan voorkomen bij een zeer wisselende alveolaire koolzuurspanning, vooral indien de prikkelbaarheid van het centrum iets is afgenomen. Bovendien werd in het lichaam van den donor regelmatig koolzuur geproduceerd en het is bekend, dat zelfs door een zeer intensieve

hyperventilatie de alveolaire koolzuurspanning slechts weinig beneden $\frac{1}{3}$ der oorspronkelijke waarde is te brengen, zoodat in de proeven van HEYMANS het koolzuurgehalte in de geïsoleerde longen toch altijd nog ongeveer 2 % moet hebben bedragen. Nu hebben onze resultaten doen zien, dat de sterkste ademversnelling en vermindering der ademdpte optreedt, wanneer het koolzuurgehalte daalt beneden 2 à 3 %. Wel treedt in mijn proeven het effect ook bij geringere daling van de alveolaire koolzuurconcentratie duidelijk aan het licht, maar het is zeer wel mogelijk, dat dit aan J. F. en C. HEYMANS is ontgaan ten gevolge van hun gebrekkige registratie der adembewegingen. Hiernaast echter blijven alle vroeger door ons vermelde bezwaren (blad. 20 e.v.) tegen de door hen gebruikte werkwijze gelden; welke bezwaren, gezien onze eigen ervaringen, stuk voor stuk voldoende zijn om alle negatieve resultaten te verklaren.

De uitkomsten van onze proeven staan echter in volkomen tegenspraak met die van PI SUÑER en van PI SUÑER en BELLIDO, welke bij stijging van koolzuurconcentratie in de alveoli een periphere werking meenden waargenomen te hebben geheel in overeenkomst met de bekende centrale reactie op koolzuur, n.l. een verdieping en versnelling der ademhaling. De proeven van GESELL en die van J. F. en C. HEYMANS maken het echter, zooals hierboven reeds is uiteengezet (bladz. 14), zeer waarschijnlijk, dat we hier te doen hebben met onvolmaaktheden van de, door deze onderzoekers gebezigde methode.

g. De beteekenis van het waargenomen verschijnsel.

Ten slotte moet de vraag onder oogen worden gezien, welke beteekenis we moeten toekennen aan het verschijnsel, dat we in onze proeven hebben waargenomen en dat op bladz. 62 in het kort is samengevat.

Het is niet waarschijnlijk, dat we hier te doen hebben met de vermaarde periphere ademregulatie, waarvan het bestaan telkens weer in de literatuur opduikt en van welke hypothese MARSHALL HALL in 1837 een der eerste voorvechters schijnt te zijn geweest en die in den laatsten tijd in EPPINGER en zijn medewerkers

(31) nog warme aanhangers gevonden heeft, zoodanig zelfs, dat deze onderzoekers op overigens zeer indirecte bewijsgronden (vergelijk bladz. 12) aan het reflectorische moment van uit de longen de eerste plaats toekennen en pas indien het ademcentrum hierop niet zou reageeren, zou de centrale regulatie ingrijpen door middel van het langs de bloedbaan getransporteerde koolzuur. De resultaten van onze onderzoekingen leveren daarentegen geen enkel argument voor het bestaan van een periphere regulatie, welke, gevoelig voor de veranderingen der koolzuurspanning in de longen, een ondersteuning of aanvulling zou kunnen vormen van de bekende centrale ademregulatie door koolzuur. Het bestaan van een periphere ademregulatie moet vrijwel uitgesloten worden geacht, aangezien het niet denkbaar is, dat ze ons in de, met de hierboven beschreven methode verrichte proeven had kunnen ontgaan. Toch bestaat er volgens de hier medegedeelde onderzoekingen wel degelijk een gevoeligheid van het zenuwweefsel der longen voor veranderingen der alveolaire koolzuurspanning en bovendien voor zulke veranderingen, welke nog min of meer binnen physiologische grenzen liggen. Ik meen echter, dat hierbij van een ademregulatie geen sprake kan zijn en wel om de volgende redenen:

Ten eerste treedt, niettegenstaande de sterke frequentie- en diepteveranderingen, vrijwel geen verandering van het minuut-volume der ademhaling op, zoodat het zelfs schijnt, dat het volume van iedere ademhaling afneemt naarmate de frequentie toeneemt en dat aldus, ondanks de grootst mogelijke verandering van ademtype, de gemiddelde alveolairspanning op het zelfde peil blijft. Dit echter is in strijd met de grondidee van iedere ademregulatie, daar deze juist berust op ventilatieveranderingen, welke ten doel hebben de een of andere variatie der alveolaire koolzuurspanning te herstellen.

Daarenboven ontwikkelt de, door ons beschreven ademreactie zich maar zwak juist bij veranderingen van die koolzuurconcentraties, welke voor de ademregulaties van groote beteekenis zijn. Variaties in koolzuurconcentraties van de gasinhoud der geïsoleerde long tusschen 5 en 6 % veroorzaken slechts geringe ademveranderingen, terwijl daarentegen het ademcentrum voor de corresponderende koolzuurspanningen van het arterieele

bloed juist buitengemeen gevoelig is en variaties der alveolaire koolzuurconcentraties van 1 %, via de centrale regulatie zeer intensieve ademveranderingen te weeg brengen.

Ten slotte treedt het beschreven effect het sterkst op bij alveolaire koolzuurconcentraties, welke zoo laag zijn (0—3 %), dat ze in vivo zelden voor zullen komen.

Nu is hier tegen aan te voeren, dat de receptoren zich hoogstwaarschijnlijk bevinden in het epitheel der luchtwegen, waar ze in normale omstandigheden slechts gedurende de uitademing door alveolairlucht, maar tijdens de inademing door buitenlucht worden bestreken en dat dus de gemiddelde koolzuurspanning, waarin zij verkeerden niet ver van de 3 % af zou kunnen liggen. Indien dit zoo is, zou de gemiddelde koolzuurconcentratie, waaraan deze receptoren zijn blootgesteld, in het gebied liggen van een veel grootere gevoeligheid dezer zenuweinden. Bovendien zouden dan veranderingen in het ademtype, b.v. variaties in de verhouding van inspiratie t.o.v. expiratie duur, door een verandering der gemiddelde koolzuurspanning van invloed kunnen zijn.

In dit geval echter zou zich een eigenaardige complicatie voor doen n.l. een tegenwerking tusschen de periphere en de centrale invloed van koolzuur. Immers bij stijging der alveolaire koolzuurspanning heeft de centrale regulatie behalve een verdieping, een versnelling der ademhaling ten gevolge en zou de periphere invloed een verlangzaming te weeg moeten brengen, terwijl daarentegen bij daling der koolzuurspanning de tegenwerking in omgekeerde zin plaats zou vinden. In beide gevallen eischt de periphere prikkel van het ademcentrum een frequentie verandering tegengesteld aan die, welke door de centrale prikkel wordt verlangd. Nu is in werkelijkheid het gemiddelde koolzuurgehalte der diepere luchtwegen zeker niet zoo laag als hierboven werd verondersteld, de invloed der schadelijke ruimte der luchtwegen, en bovendien de menging met alveolairlucht, welke de inspiratie-lucht reeds tijdens de inademing ondergaat, maken het waarschijnlijk, dat de zenuweinden met een gasmengsel in evenwicht zijn, waarvan de gemiddelde koolzuurspanning zeker beneden die der alveolairlucht moet liggen, doch hiervan niet zoo ver verwijderd kan zijn als hier boven werd verondersteld. Maar

ook dan nog, moet genoemde tegenstrijdige werking, zij het dan minder sterk uitgesproken, bestaan. Hierbij moet er op worden gewezen, dat deze alleen bestaat voor de frequentieveranderingen, maar dat, wat betreft de volumeveranderingen, beide reacties in gelijke richting werken, d.w.z. bij dalende spanning geven beide vermindering en bij stijgende koolzuurspanning vermeerdering van het volume der ademhalingen. Misschien vormt het bovenstaande de verklaring van het bekende feit, dat bij ademveranderingen door toename of door afname van de alveolaire koolzuurspanning de ademregulatie voorloopig uitsluitend wordt te weeg gebracht door veranderingen der ademdiepte en dat pas, wanneer deze regulatie niet meer toereikend is, frequentieveranderingen optreden.

Op grond van het hier besprokene moeten we tot de gevolgtrekking komen, dat het door ons waargenomen verschijnsel, n.l. de reactie der ademhaling op prikkels, welke van uit de longen ten gevolge van verandering der alveolaire koolzuurconcentraties het ademcentrum bereiken, niet kan worden opgevat als een vorm van ademregulatie en wel ten eerste, omdat de beschreven ademveranderingen zich afspelen vrijwel zonder verandering van het minuutvolume der ademhaling en dus de alveolaire koolzuurspanning en de daarmee samenhangende koolzuurspanning van het arterieele bloed niet beïnvloeden en vervolgens, omdat de, door de periphere prikkel geeischte frequentieverandering tegengesteld is aan die, welke door de centrale regulatie wordt verlangd, welk feit we in verband hebben gebracht met de ervaring, dat de ademregulatie op koolzuur toedienen in eerste instantie uitsluitend door verandering der ademdiepte plaats vindt.

Maar indien het geen rol speelt bij de regulatie der ademhaling, welke is dan de physiologische beteekenis van het verschijnsel, dat zooals we hierboven hebben aangetoond, zeer waarschijnlijk ook tijdens de normale ademhaling optreedt?

Het antwoord op deze vraag is niet met zekerheid te geven, doch in verband hiermede zou ik willen wijzen op de mogelijkheid, dat we niet met een prikkel te doen hebben, maar met een toestandsverandering van het periphere zenuwweefsel, welke

zich uit in een veranderde gevoeligheid voor een normaal optreden prikkel.

Dit veronderstelt dus, dat de prikkelbaarheid van het zenuwweefsel der longen afhankelijk is van de daarin heerschende koolzuurspanning. Deze samenhang tusschen koolzuurspanning en prikkelbaarheid is waarschijnlijk niet typisch voor het zenuwweefsel der longen, maar van meer algemeene strekking, daar sommigen ook in andere zenuwgebieden aanwijzingen voor het bestaan van zulk een samenhang hebben gevonden. Zoo wijst HENDERSON (87) er op, dat een bepaalde koolzuurspanning in het zenuwweefsel van het lichaam moet bestaan voor een normale functie en in den lateren tijd zijn het vooral GESELL en MOYER (82), die de samenhang tusschen reflexprikkelbaarheid van het zenuwweefsel van het lichaam met de daarin heerschende koolzuurspanning nader hebben onderzocht. Deze waarnemers hebben nagegaan de ademversnelling, welke optreedt bij electrisch prikkelen van een sensibele zenuw (N. saphenus) en zij vinden, dat tijdens koolzuurademen de frequentietoename der ademhaling op een zelfde electrische prikkel geringer en na koolzuur uitwasschen door hyperventilatie sterker is geworden dan normaal. Ook oudere proeven van GLAZER, WINKLER en GAY (88) toonden reeds aan, dat de reflexprikkelbaarheid van de serratus anticus afneemt bij koolzuurademen en trouwens reeds SCHENCK (89) heeft er op gewezen, dat de KRATSCHMER reflex (exp. ademstilstand door inblazen van ammoniak in de bovenste luchtwegen) versterkt is na hyperventilatie en verzwakt is gedurende dyspnoe.

Overigens zijn wel bekend de gevolgen van koolzuur afblazen door willekeurige hyperventilatie, n.l. de sterk verhoogde gevoeligheid der spieren voor geringe mechanische prikkels (CVOSTECK) en zelfs het optreden van krampen, hetgeen wijst op een vermeederde prikkelbaarheid, hetzij van het spier-, hetzij van het zenuwweefsel, in samenhang met de daling van de koolzuurspanning in het lichaam. Al deze verschijnselen wijzen in de zelfde richting en maken het waarschijnlijk, dat ook het door ons beschreven effect terug moet gevoerd worden op een algemeene eigenschap van het zenuwweefsel, n.l. dat de prikkelbaarheid toeneemt bij daling en afneemt bij stijging der koolzuurspanning.

Hierbij dient er op te worden gewezen, dat ook in de boven aangehaalde proeven gewerkt werd met schommelingen in de buurt van de normale alveolairspanning, dus in een gebied, dat geheel overeen komt met hetgeen door onze proeven wordt bestreken. En ook verder vertoonen onze resultaten veel overeenkomst met die der genoemde proeven, indien men ten minste de sterke frequentietoename met de daaraan gepaard gaande afname in ademdpte op moet vatten als een uiting van verhoogde prikkelbaarheid en de langzame diepe ademhaling als een gevolg van wat GESELL en MOYER noemen „the depressing effect on reflexes” van koolzuur. Tegen deze aanname bestaat m.i. niet het geringste bezwaar en het is haast van zelf sprekend, dat men in de sterke ademversnelling van fig. 7 en 8, hetzij het gevolg ziet van een prikkeling, hetzij van een verhoogde gevoeligheid voor een normale prikkel. Om de hier boven aangegeven redenen neig ik tot het aannemen van deze laatste veronderstelling.

Indien ik nu in mijn proeven te maken heb gehad met een verschuiving der prikkeldrempel ten gevolge van verandering der koolzuurspanning dan vormen mijn resultaten in zooverre een uitbreiding van hetgeen door bovengenoemde onderzoekers is gevonden, dat ik heb kunnen aantonen, dat deze prikkelbaarheidsverandering niet centraal behoeft plaats te vinden, maar in ieder geval ook aan het periphere sensibele eindapparaat ge-localiseerd kan zijn. Immers de verandering in koolzuurspanning treft in mijn experimenten uitsluitend de periphere, in de geïsoleerde long gelegen receptoren en zelfs indirect kunnen, zooals we hebben aangetoond, de opgetreden ademveranderingen de alveolaire koolzuurspanning der doorstroomde long en dus het koolzuurgehalte van het overige lichaam niet noemenswaard beïnvloed hebben.

In dit verband is het van belang om de onderzoeken van BRINKMAN en VAN DAM (90) naar voren te brengen, waarin werd aangetoond aan de doorstroomde, overlevende kikvorschmaag, dat de concentratie der calcium-ionen van grooten invloed is op de prikkelbaarheid van de vagus en dat deze eveneens sterk afhankelijk is van de concentratie der waterstof-ionen in de doorstroomingsvloeistof. Werd de P_H hiervan verlaagd door doorleiden van koolzuur dan verdwenen de spontane maagcon-

tracties en traden ook bij elektrische vagusprikkeling geen contracties meer op. Ook verandering van het bicarbonaatgehalte der doorstroomingsvloeistof bij gelijkblijvende waterstof-ionen concentratie bleek een groot effect te hebben op de prikkelbaarheid van de vagus. De vraag of aan de HCO_3 -ionen een rechtstreeksche invloed op de vagusprikkelbaarheid moet worden toegeschreven of dat deze slechts werkzaam zijn door middel van de Ca-ionen, waarvan zij de concentratie sterk beïnvloeden, wordt door de genoemde onderzoekers niet met zekerheid beantwoord, ofschoon zij geneigd zijn aan de laatstgenoemde mogelijkheid de voorkeur te geven. Daar in deze experimenten variaties der ionenconcentraties binnen physiologische grenzen werden onderzocht, zijn deze uitkomsten met mijn eigen resultaten in verband te brengen en vormen hiervan als het ware de physico-chemische achtergrond.

Moeten we dus op grond van de hierboven weergegeven beschouwingen het verschijnsel, dat het resultaat vormt van het medegedeelde onderzoek, zien als een speciaal geval van de algemeene eigenschap van het zenuwweefsel, dat de prikkelbaarheid afhankelijk is van de heerschende koolzuurspanning, dan rest ons nog de vraag te beantwoorden voor welke normale prikkel de gevoeligheid van het longzenuwweefsel wisselt. Van zelf sprekend moet hierbij het eerst gedacht worden aan de prikkel, welke de rekking van het longweefsel ook tijdens de normale ademhaling uitoefent, hetzij men dan hierbij aan een der moderne modificaties van de oudere schakelingstheorie van HERING en BREUER vasthoudt, hetzij men de opvatting van HESS huldigt en een meer tonische invloed van de rekkingsimpuls aanneemt (zie VAN VOORTHUYSEN en TER BRAAK (91)).

Aan beide theorieën echter ligt de gevoeligheid van het zenuwweefsel der longen voor rekking ten grondslag en het is te verwachten, dat verandering van de gevoeligheid der longreceptoren variaties in sterkte der langs de vagus verlopende impuls moeten geven. Men kan zich het ontstaan van de door ons waargenomen ademveranderingen op deze wijze aldus voorstellen, dat bij daling der koolzuurspanning in de long de prikkelbaarheid der rekkingsreceptoren toeneemt en hierdoor de longrekking ten gevolge van een normale inspiratie een abnormaal

sterke impuls langs de vagus doet opstijgen, welke volgens HEAD, ADRIAN e.a. de inspiratie vroegtijdig afremt en tevens de herstelling van het centrum tot de volgende inspiratoire ontlading sterk inkort, of welke volgens HESS een tonustoenname te weeg brengt, o.a. van het diaphragma, waardoor de ademhalingsbewegingen frequenter en minder diep worden. In ieder geval kan men een versterking der rekkingsimpulsen verwachten en het is dan ook hierom en mede om de op pag. 63 medegedeelde redenen, dat we ons voorstellen het hier beschreven onderzoek verder te vervolgen door registratie van de actiestroomen van de vagus der geïsoleerde long bij vullingen met verschillend koolzuurgehalte.

SAMENVATTING.

De lichaamsfunctie, welke men aanduidt door het woord ademhaling in zijn oorspronkelijke beteekenis, werd als een samenwerking van twee ondergeschikte functioneele eenheden beschouwd. Van deze beiden omvat het *ademen* het sensorisch complex der adembewegingen, terwijl tot de *gasuitwisseling* alle processen behooren, welke een actieve of passieve rol spelen bij de uitwisseling van gassen in de long vanaf de gebonden toestand in het bloed tot de buitenlucht of omgekeerd. In het kort werd besproken, waarom deze beide complexen van verschijnselen als functioneele eenheden zijn te beschouwen.

De samenwerking van deze eenheden is *noodzakelijk*, omdat beiden een gemeenschappelijke component bezitten n.l. de minuutventilatie der longen; ze is *mogelijk* door de gevoeligheid van het ademcentrum voor de koolzuurspanning van het arteriële bloed. Of deze centrale chemische regulatie nog ondersteund wordt door een periphere, berustend op een gevoeligheid van het zenuwweefsel der longen voor de samenstelling van het zich daarin bevindende gas, vormt het onderwerp van het hier medegedeelde onderzoek.

Uit de literatuur blijkt, dat in de wanden zoowel van de grootere als in die van de fijnere luchtwegen uitgebreide vertakkingen der sensibele zenuwen voorkomen. Van deze receptoren velden heeft men de functie slechts ten deele kunnen vaststellen en noch de onderzoekingen, waarbij gebruik wordt gemaakt van het inademen van prikkelende gassen en dampen, noch die, waarbij de actiestroom van de sensibele *vagus* wordt geregistreerd, geven hieromtrent een nader inzicht.

Reeds meerdere onderzoekers hebben gemeend, hetzij door indirecte bewijsvoering, hetzij rechtstreeks langs experimenteele weg, te kunnen aantoonen, dat het zenuwweefsel der longen gevoelig is voor koolzuur. Hiertegenover echter staan de

resultaten van anderen, welke het bestaan van een periphere ademregulatie volkomen schijnen uit te sluiten.

Deze experimenten werden aan kritiek onderworpen, waarbij tevens de voorwaarden werden opgesteld, waaraan een methode moet voldoen om de aangegeven tekortkomingen te ontgaan.

Overeenkomstig deze richtlijnen werd een nieuwe werkwijze ontworpen, welke in hoofdzaak neerkomt op het uitschakelen van de linkerlong uit de circulatie door afbinden van de linker art. pulmonalis en op het inbinden van een scheidingswand in de trachea, waardoor beide longen afzonderlijk kunnen worden geventileerd. Het gevolg hiervan is, dat de linkerlong slechts door de intacte zenuwverbindingen met het overige lichaam in verbinding blijft.

Door een aldus geïsoleerde long wordt geen zuurstof meer opgenomen, terwijl na vagusdoorsnijding een vulling van deze long minutenlang zelfs met 100 % koolzuur geen effect op de ademhaling heeft. Beide proeven bewijzen, dat de zenuwen nog de eenig overgebleven verbindingen vormen.

Bovendien bleek uit deze proeven, dat de anastomosen tusschen de bronchiaal- en de pulmonaalcirculatie, althans bij het konijn, van geen functioneele beteekenis zijn.

Vulling van de geïsoleerde long met gasmengsels van een koolzuurgehalte beneden 7 % heeft bij *intacte* zenuwverbindingen ten gevolge, dat de ademprequentie toeneemt en de ademdiepte vermindert, dit laatste door een minder volledig worden der uitademingen.

Deze ademveranderingen blijven bestaan, zoolang de lage alveolaire koolzuurspanning gehandhaafd blijft en verdwijnen na terugkeer tot de oorspronkelijke gasvulling. De veranderingen zijn des te sterker naarmate de koolzuurspanning lager is.

Daar de bovengenoemde reactie niet optrad na doorsnijding van de halsvagus, moeten de vaguseinden in de longen de receptoren zijn en kan het resultaat niet berusten op een locale uitwerking van koolzuur b.v. op het gladde spierweefsel der longen.

Ook bij *intacte* zenuwverbindingen had vulling van de geïsoleerde long met gasmengsels van 7—80 % koolzuur geen invloed op de ademhaling. De nog hoogere koolzuurpercentages (80—100 %) deden de frequentie der adembewegingen toenemen, de

ademdiepte veranderde weinig, ofschoon de expiratiestand sterk inspiratoir verschoven werd. Dit effect duurde slechts korten tijd ook al bleef de long met koolzuur gevuld.

Dat dit effect afwijkt van de langdurige en heftige reactie, welke andere onderzoekers hebben beschreven, werd verklaard door het feit, dat deze nagelaten hebben het transport van koolzuur langs de bloedbaan te verhinderen, zoodat een inwerking op andere plaatsen niet uitgesloten werd.

Zorgt men er voor om de inwerking van koolzuur uitsluitend te beperken tot het zenuwweefsel van de longen, dan blijkt de ademreactie op het inademen van 80—100 % koolzuur te verdwijnen na vagotomie.

Voor veranderingen zoowel van de zuurstof- als van de stikstofspanning der alveolairlucht zijn de receptoren van de longen ongevoelig.

De resultaten van het onderzoek werden in verband met de waarnemingen van anderen uitvoerig besproken.

Niettegenstaande uit de verrichte proeven gebleken was, dat het zenuwweefsel der longen gevoelig is voor wisselingen in de koolzuurspanning, waaraan het normaal is blootgesteld, werd toch het bestaan van een periphere ademregulatie ontkend, en wel omdat aangetoond kon worden, dat de waargenomen reactie als regulatie geen beteekenis kan bezitten.

De beteekenis van het waargenomen verschijnsel werd dan ook in de meer algemeene eigenschap van zenuwweefsel gezocht, n.l. de afhankelijkheid der prikkelbaarheid van de heerschende koolzuurspanning. Volgens deze veronderstelling worden dus bij daling van de alveolaire koolzuurspanning de receptoren der longen gevoeliger voor de normale rekkingsprikkel. Uit de literatuur worden enkele gegevens bijeengebracht, welke eveneens wijzen op een verband tusschen de prikkelbaarheid en de koolzuurspanning in zenuwweefsel.

SUMMARY.

The bodily function, which is indicated by the term „respiration” in its original sense, depends on the cooperation of two subordinated functional units. One of these includes the senso-motoric complex of respiratory movements and is called „breathing”, while the term „gas-exchange” comprises all those processes which take an active or a passive part in the interchange of gases between the blood and the air outside the body. The reason why it is permissible to regard these two groups of phenomena as functional units has been briefly explained.

The co-operation of these two units is *a necessity*, as the minute-ventilation of the lungs is a common factor; this co-operation is made *possible* by the sensitivity of the respiratory centre to variations in the carbon-dioxide tension of the arterial blood. It has been suggested by various investigators that this central chemical regulation is being assisted by a second one depending on the sensitivity of the periphereal nerve-endings in the lungs to carbon-dioxide. The present investigation has been undertaken in order to study the existence of this so-called periphereal regulation both by reviewing the existing literature and by actual experiments.

Histologists have shown the existence of extensive ramifications of the sensible nerves in the walls of the larger and the finer air-tubes. The function of these receptors however could only be partly established and it has been impossible to get a better insight into this question either by the use of inhalation of stimulating gases and vapours or by the registration of the action-potentials of the sensible *vagus*.

Several investigators have tried to demonstrate the sensitivity of the nerve-endings in the lungs to carbon-dioxide either by indirect argumentation or by actual experiments. Their results are opposed by those of others, which seem fully to

exclude the existence of a periphereal pulmonary regulation of respiration.

These investigations are discussed. At the same time the conditions are named, which must be fulfilled in order to get clear results.

On the lines mentioned an experimental procedure is projected. The left lung is isolated from the blood circulation by ligating the left pulmonal artery and by introducing a dividing arrangement along the whole length of the trachea the separate ventilation of the lungs is made possible. Consequently the only connection remaining between the left lung and the body is by the intact nerves.

As no oxygen is absorbed by the lung isolated in this manner and the inhalation of pure carbon-dioxide has absolutely no effect on the breathing after section of the vagi one may safely assume that the lung is completely isolated from the body except by its nerves.

Moreover it transpires from these experiments, that no functional significance can be ascribed to the connections between the bronchial- and the pulmonary circulation of the rabbit.

Lowering the carbon-dioxide tension in the isolated lung under 7 % results in an increase in rate and a decrease in depth of breathing. This shallow breathing is chiefly caused by diminution of the depth of expiration.

These changes in breathing last as long as the low alveolar carbon-dioxide tension is maintained and disappear on return to the original condition. They are more pronounced if the carbon-dioxide tension is lower.

As this reaction does not appear after section of the vagi one is led to assume it to depend on the sensitivity of the vagus-endings in the lung and not on a direct action of carbon-dioxide on other lung-tissue e.g. the plain muscle of the bronchial walls.

No change in breathing results from the inhalation of 7—80 % carbon-dioxide by the isolated lung even when the nerve-connections are kept intact. On respiring the still higher carbon-dioxide concentrations the rate of breathing is increased, while

the depth shows but little change notwithstanding a shift of the expiratory level in inspiratory direction. This reaction is only of short duration even if the lung is kept filled with carbon-dioxide.

The discrepancy between this relatively slight effect and the results of other investigators, who report violent and lasting changes in breathing resulting from the inhalation of carbon-dioxide in the trachea and the lower airtubes, is being explained by the fact that they did not prevent the action of carbon-dioxide in other regions of the body, as they omitted to exclude the transport of carbon-dioxide by the blood circulation.

With suitable precautions to restrict the CO_2 influence solely to an action on the nerve-tissue of the lungs, the reaction on inhalation of 80—100 % carbon-dioxide is found to disappear after section of the vagi.

The chemo-receptors of the lungs are insensible to variations of the oxygen- and the nitrogen-content of the alveolar air.

The various results of the present investigation are compared with the observations of other experimentators.

Although it has been possible to demonstrate the sensitivity of the nerve-tissue in the lungs to variations in the carbon-dioxide tension to which they are normally exposed, the existence of a periphereal regulation of breathing is denied, as the resulting reaction does not show the characteristics of a regulation.

The phenomenon described is regarded as a special case of the property common to all nerve-tissue that its sensitivity depends on the prevailing carbon-dioxide tension. Instances have been brought forward from the literature which seem to point in the same direction. According to this hypothesis the fall of the main alveolar carbon-dioxide tension results in an increased sensitivity of the receptors of the lungs to the normal stretch-stimulus.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die körperliche Funktion, die man durch das Wort „Atmung“ in seiner ursprünglichen Bedeutung bezeichnet, betrachteten wir als eine übergreifende Gesamtheit zweier funktioneller Einheiten. Von diesen beiden umfasst das *Atmen* den sensomotorischen Komplex der Atembewegungen, während zum *Gasaustausch* alle diejenigen Prozesse gehören, welche eine aktive oder passive Rolle beim Gasaustausch in der Lunge, vom gebundenen Zustand im Blut zur Aussenluft oder umgekehrt, spielen. Kurz wurden die Gründe besprochen, aus denen diese beiden Komplexe von Erscheinungen als funktionelle Einheiten anzusehen sind.

Das Zusammenwirken dieser Einheiten ist *notwendig*, weil beide eine gemeinschaftliche Komponente besitzen, nämlich die Minutventilation der Lunge; sie ist *möglich* durch die Empfindlichkeit des Atemzentrums für die Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes. Ob diese zentrale chemische Regulation noch durch eine periphere unterstützt wird, die auf einer Empfindlichkeit des Nervengewebes der Lunge für die Zusammensetzung des sich in ihr befindenden Gases beruht, bildet den Gegenstand der hier mitgeteilten Untersuchung.

Aus der Literatur geht hervor, dass in den Wänden sowohl der grösseren als auch in denen der feineren Luftwege ausgebreitete Verzweigungen der sensiblen Nerven vorkommen. Die Funktion dieser rezeptorischen Gebiete liess sich nur zum Teil feststellen. Weder die Untersuchungen, bei denen man vom Einatmen reizausübender Gase und Dämpfe Gebrauch machte, noch diejenigen, bei denen der Aktionsstrom des sensiblen Vagus registriert wird, geben hierin näheren Einblick.

Schon mehrere Forscher meinten entweder in indirekter Beweisführung oder direkt auf experimentellem Wege zeigen zu können, dass das Nervengewebe der Lunge für Kohlensäure empfindlich ist.

Dem stehen die Ergebnisse von Anderen entgegen, welche das Vorkommen einer peripheren Atmungsregulation vollkommen auszuschliessen scheinen.

Wir kritisierten diese Experimente und stellten zugleich die Bedingungen auf, denen eine Methode genügen muss, um den angegebenen Mängeln zuvorzukommen.

Entsprechend diesen Richtlinien entwarfen wir eine neue Arbeitsweise, die in der Hauptsache auf die Ausschaltung der linken Lunge aus der Zirkulation durch Abbinden der linken Art.-pulmonalis und Einführen einer Scheidewand in der Trachea hinausläuft, durch welche beide Lungen gesondert ventiliert werden können. Die Folge davon ist, dass die linke Lunge allein durch die intakten Nervenbahnen mit dem übrigen Körper in Verbindung bleibt.

Durch eine derart isolierte Lunge wird kein Sauerstoff mehr aufgenommen, während nach Vagusdurchschneidung eine Füllung dieser Lunge minutenlang sogar mit 100% Kohlensäure keine Wirkung auf die Atmung hat.

Beide Versuche beweisen, dass die Nerven noch die einzig übriggebliebenen Verbindungen bilden.

Ausserdem geht aus diesen Versuchen hervor, dass die Anastomosen zwischen der Bronchial- und der Pulmonalzirkulation, jedenfalls beim Kaninchen, keine funktionelle Bedeutung haben.

Füllung der isolierten Lunge mit Gasgemischen von einem Kohlensäuregehalt unter 7 % hat bei *intakten* Nervenverbindungen zur Folge, dass die Atemfrequenz zunimmt und die Atemtiefe abnimmt, letzteres durch eine geringer werdende Vollständigkeit der Ausatmungen.

Diese Atemveränderungen bleiben so lange bestehen, als die niedrige alveoläre Kohlensäurespannung beibehalten wird, und verschwinden nach Rückkehr zur ursprünglichen Gasfüllung. Die Veränderungen sind umso stärker, je niedriger die Kohlensäurespannung ist.

Da die oben genannte Reaktion nicht nach Durchschneidung des Halsvagus auftrat, müssen die Vagusendigungen in der Lunge die Rezeptore sein und kann das Resultat nicht auf einer lokalen Wirkung der Kohlensäure, z.B. auf die glatte Muskulatur der Lunge, beruhen.

Auch bei intakten Nervenverbindungen hatte Füllung der isolierten Lunge mit Gasgemischen von 7—80 % Kohlensäure

keinen Einfluss auf die Atmung. Die noch höheren Kohlensäureprozentsätze (80 — 100 %) liessen die Frequenz der Atembewegungen zunehmen, die Atemtiefe änderte wenig, obschon der Expirationsstand stark inspiratorisch verschoben wurde. Dieser Effekt dauerte nur kurze Zeit, auch wenn die Lunge mit Kohlensäure gefüllt blieb.

Dass dieser Effekt von der langdauernden und heftigen Reaktion abweicht, die andere Forscher beschrieben haben, erklärten wir durch die Tatsache, dass sie versäumt haben, den Transport der Kohlensäure längs der Blutbahn zu verhindern, sodass eine Einwirkung auf andere Stellen nicht ausgeschlossen war.

Sorgt man dafür, die Einwirkung der Kohlensäure ausschliesslich auf das Nervengewebe der Lunge zu beschränken, dann zeigt sich, dass die Atemreaktion auf Einatmung von 80 — 100 % Kohlensäure nach Vagotomie verschwindet.

Für Änderungen sowohl der Sauerstoff- als auch der Stickstoffspannung der Alveolärluft sind die Rezeptoren der Lunge unempfindlich.

Die Versuchsergebnisse wurden in Zusammenhang mit den Wahrnehmungen anderer Forscher ausführlich besprochen.

Obwohl aus den angestellten Versuchen sich ergeben hatte, dass das Nervengewebe der Lunge für Wechsel in der Kohlensäurespannung empfindlich ist, dem es normal ausgesetzt ist, haben wir doch das Bestehen einer peripheren Atemregulation bestreiten müssen und zwar weil sich zeigen liess, dass die wahrgenommene Reaktion als Regulation keine Bedeutung haben kann.

Die Bedeutung der wahrgenommenen Erscheinung suchten wir dann auch in der mehr allgemeinen Eigenschaft des Nervengewebes, der Abhängigkeit der Reizbarkeit von der herrschenden Kohlensäurespannung.

Nach dieser Annahme werden also bei Senkung der alveolären Kohlensäurespannung die Rezeptoren der Lunge für den normalen Dehnungsreiz empfindlicher.

Aus der Literatur wurden einzelne Angaben zusammengebracht, die ebenfalls auf einem Verband zwischen der Reizbarkeit und der Kohlensäurespannung im Nervengewebe hinweisen.

RÉSUMÉ.

La fonction organique, qui est désignée par le mot „respiration”, fut considérée comme une collaboration de deux unités fonctionnelles subordonnées.

De ces deux unités *l'action de respirer* comprend le complexe sensori-moteur des mouvements respiratoires, tandis que *l'échange gazeux* renferme tous les processus jouant un rôle actif ou passif dans les échanges de gaz dans le poumon, depuis l'état d'absorption dans le sang jusqu'au contact avec l'air atmosphérique, ou inversement.

On a exposé brièvement pourquoi on peut considérer les deux complexes de phénomènes comme des unités fonctionnelles.

La collaboration de ces unités est *nécessaire*, parce que toutes les deux possèdent une composante commune, à savoir la ventilation par minute des poumons; celle-ci est *réglée* par la sensibilité du centre respiratoire à la teneur en acide carbonique du sang artériel. L'objet des recherches que nous communiquons ici est d'examiner si la régulation chimique d'origine centrale s'appuie également sur une régulation périphérique, fondée sur une sensibilité des tissus nerveux des poumons à la composition du gaz qui s'y trouve.

Les parois des plus grosses voies respiratoires de même que celles des voies plus fines, montrent (d'après les travaux en la matière) des ramifications étendues des nerfs sensitifs.

Mais, on n'a pu déterminer qu'en partie la fonction de ces récepteurs, et, ni les recherches dans lesquelles on a utilisé l'inspiration de gaz et de vapeurs comme stimulants, ni celles dans lesquelles le courant d'action du nerf vague sensitif a été enregistré, n'ont donné une idée plus précise de cette fonction.

Plusieurs expérimentateurs déjà ont cru pouvoir démontrer, soit par une argumentation indirecte, soit en employant la méthode expérimentale, que les tissus nerveux pulmonaires sont sensibles à l'acide carbonique.

Cependant les résultats obtenus par d'autres expérimentateurs

semblent exclure complètement l'existence d'une régulation respiratoire périphérique.

Ces expériences furent soumises à une critique dans laquelle on essaya de préciser les conditions auxquelles une méthode doit satisfaire pour éviter les défauts indiqués.

En conformité avec ces exigences une nouvelle méthode fut mise au point. Elle consiste essentiellement à éliminer le poumon gauche de la circulation en ligaturant l'artère pulmonaire gauche et en fermant la trachée au moyen d'une paroi, de manière à ce que les deux poumons puissent être ventilés séparément. Le poumon gauche ne reste aussi en contact avec le reste du corps que par les connexions nerveuses intactes.

Un poumon, ainsi isolé, n'absorbe plus d'oxygène, et, par contre, après la section du vague, le contenu de ce poumon en acide carbonique (même quand la teneur est de 100 %) n'exerce durant plusieurs minutes aucune influence sur la respiration. Les deux expériences démontrent que les nerfs demeurent les seuls modes de liaison intacts. Ces expériences montrent en outre que les anastomoses entre la circulation bronchiale et pulmonaire — du moins dans le cas du lapin — n'ont aucune signification fonctionnelle.

Si l'on remplit le poumon isolé de mélanges de gaz d'une teneur en acide carbonique de moins de 7 %, les liaisons nerveuses étant restées intactes, on voit la fréquence respiratoire augmenter en même temps que l'amplitude diminue.

Cette diminution est causée par des expirations qui deviennent moins complètes.

Ces changements respiratoires demeurent aussi longtemps que la basse teneur d'acide carbonique alvéolaire se maintient; ils disparaissent dès que le poumon a repris son contenu de gaz original. Les changements sont d'autant plus prononcés que la tension d'acide carbonique est plus basse.

La réaction sus-mentionnée ne se manifestant pas après la section du nerf vague, il faut admettre que les terminaisons du vague dans les poumons sont les récepteurs sensitifs. Le résultat ne peut pas s'expliquer par une influence locale de l'acide carbonique p.e. sur le tissu musculaire lisse des poumons.

D'autre part, lorsqu'on remplit le poumon isolé de mélanges

de gaz à 7—80 % d'acide carbonique, même avec les liaisons nerveuses intactes, il n'y a pas d'influence sur la respiration. Les pourcentages d'acide carbonique encore plus élevés (80—100%) amènent une augmentation de la fréquence des mouvements respiratoires, mais peu de changement dans l'amplitude de ces mouvements, bien que la position expiratoire soit fortement déplacée dans la direction de la position inspiratoire. Cet effet est de peu de durée, même quand le poumon continue à être rempli d'acide carbonique.

La réaction prolongée et violente, décrite par d'autres expérimentateurs s'explique par le fait que ceux-ci ont négligé d'éviter le transport d'acide carbonique par la circulation, de sorte qu'une influence du CO_2 sur d'autres endroits n'y était pas exclue.

Si l'on a soin de restreindre l'influence de l'acide carbonique exclusivement aux tissus nerveux des poumons, la réaction d'un acide carbonique à 80—100 % sur la respiration disparaît après la vagotomie.

Les récepteurs des poumons sont insensibles à des changements dans la teneur de l'air alvéolaire en oxygène et en azote.

Les résultats de l'expérience furent discutés longuement en rapport avec les observations faites par d'autres expérimentateurs. En dépit du fait que les expériences exécutées avaient démontré que le tissu nerveux des poumons est sensible aux variations de la tension de l'acide carbonique, à laquelle il est exposé normalement, l'existence d'une *régulation respiratoire périphérique fut niée*, précisément parce qu'il était possible de montrer que la réaction observée ne pouvait avoir aucune signification régulatrice.

Le phénomène constaté fut expliqué par la propriété générale du tissu nerveux, c.-à-d. la dépendance de son excitabilité vis-à-vis de la teneur en acide carbonique dans le milieu interne. Selon cette hypothèse, les récepteurs des poumons obtiennent une plus grande sensibilité au stimulant d'extension normal, quand l'acide carbonique alvéolaire diminue.

La littérature a fourni quelques données indiquant également un rapport entre l'excitabilité et la teneur en acide carbonique du tissu nerveux.

LITERATUUR OPGAVE.

1. O. Larsell. J. Comp. Neurol. 33. 1921. 205.
2. O. Larsell en Manson. J. Comp. Neurol 33. 1921. 509.
3. O. Larsell en G. E. Burget. Am. J. Physiol. 70. 1924. 311.
4. O. Larsell en W. Dow. Am. J. Anat. 52. 1933. 125.
5. J. B. Gaylor. Brain. 57. 1934. 143.
6. P. Sunder Plassmann. D. Zeitschr. f. Chirurgie. 240. 1933. 249.
7. P. Sunder Plassmann en F. de Castro. Zie hierboven.
8. R. Schoen en J. Hempel. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 45. 1933. 241.
9. R. Schoen en J. Hempel. Arch. Path. u. Pharm. 171. 1933. 403.
10. R. Schoen. Klin. Wchschr. 15. 1936. 1341.
11. E. H. Graigie. Am. J. Physiol. 59. 1922. 346.
12. Mayer, Magne en Plantefol. Compt. rend. 170. 1920. 1347.
13. H. W. Haggard en Y. Henderson. Am. J. Physiol. 61. 1922.
14. C. V. Winder en H. O. Winder. Am. J. Physiol. 105. 1933. 337.
15. Roger. La presse Médicale. 25. 1917. 73.
16. J. M. Brookhardt, E. H. Steffeinen en R. Gesell. Am. J. Physiol. 115. 1936. 357.
17. S. P. Cromer, R. H. Young en A. C. Ivy. Am. J. Physiol. 104. 1933. 468.
18. A. Pi Suñer. J. Physiol. et Path. Gén. 18. 1921. 703.
19. E. D. Adrian J. Physiol. 61. 1926. 49.
20. E. D. Adrian. J. Physiol. 79. 1933. 332.
21. Ch. J. Keller en A. Loeser. Zeitschr. f. Biol. 89. 1929. 373.
22. R. C. Partridge. J. Cell. and Comp. Physiol. 2. 1933. 367.
23. P. Heinbecker. Am. J. Physiol. 93. 1930. 284.
24. P. Heinbecker en J. O'Leary. Am. J. Physiol. 106. 1933. 623.
25. H. S. Gasser en J. Erlanger. Am. J. Physiol. 88. 1929. 581.

26. P. Rylant. *Compt. rend.* 112. 1933. 1. 1225.
27. P. Rylant. *Arch. Internat. Physiol.* 44. 1937. 351 en 387.
28. M. Hammouda en W. H. Wilson. *J. Physiol.* 83. 1935. 292.
29. M. Hammouda en W. H. Wilson. *J. Physiol.* 85. 1935. 62.
30. M. Hammouda en G. Stella. *J. Physiol.* 83. 1935. 10 P.
31. H. Eppinger, L. von Papp en H. Schwartz: *Über das Asthma cardiale.* Berlin. 1924.
32. W. Frey. *Klin. Wchschr.* 2. 1933. 672.
33. F. H. Scott. *J. Physiol.* 37. 1908. 301.
34. J. Barcroft en R. Margaria. *J. Physiol.* 74. 1932. 156.
35. R. Gesell en C. Moyer. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* 32. 1935. 849.
36. A. Pi Suñer en J. M. Bellido. *J. Physiol. et Path. Gén.* 19. 1922. 214.
37. J. F. Heymans en C. Heymans. *Arch. Internat. Pharm. et Ther.* 33. 1927. 273.
38. A. B. Hertzman en R. Gesell. *Am. J. Physiol.* 82. 1927. 608.
39. A. Pi Suñer. *Am. J. Physiol.* 90. 1929. 473.
40. W. R. Hess. *Die Regulierung der Atmung.* Leipzig 1931.
41. Ch. C. Macklin. *Physiol. Reviews.* 9. 1929. 1.
42. T. Gordonoff en N. Scheinfinkel. *Klin. Wchschr.* 16. 1937. 167.
43. Kuré, Ikeda en Sakurasawa. *Quart. J. exper. Physiol.* 22. 1933. 339.
44. Seijtyro Sato. *Klin. Wchschr.* 15. 1936. 1723.
45. G. Seemann. *Histobiologie der Lungenalveole.* Fischer. 1931.
46. F. Verzàr en L. Jeker. *Pflüger's Arch.* 238. 1936. 379.
47. I. de Burgh Daly. *Physiol. Rev.* 13. 1933. 149.
48. J. R. Bos. *Over het ontstaan van het haemorrhagisch longinfarct.* Groningen. 1914.
49. T. Reddingius. *Over experimenteele longexstirpatie.* Groningen. 1923.
50. S. A. Smirnoff. *Arch. f. Klin. Chir.* 141. 1926. 512.
51. S. A. Smirnoff. *Arch. f. Klin. Chir.* 146. 1927. 215.
52. H. Möllgaard. *Skand Arch. Physiol.* 22. 1909. 101.
53. F. Sauerbruch. zie S. A. Smirnoff. *Arch. f. Klin. Chir.* 141. 1926. 512.

54. Cohnheim en Litten. Arch. f. Path. Anat. u. Physiol. 65. 1875. 99.
55. Kozo Toyama. Zeitschr. Exp. Med. 46. 1925. 168.
56. Tiemann en F. Roeder. Zeitschr. Exp. Med. 80. 1932. 540.
57. Tiemann en Daiber. Zeitschr. Exp. Med. 86. 1933. 464.
85. J. T. Wearn, Barr en German. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 24. 1926/27. 3250.
59. J. T. Wearn, A. C. Ernestine en A. W. Bromer. Am. J. Physiol. 85. 1928. 410.
60. E. Reinhardt. Arch. f. Path. Anat. u. Physiol. 292. 1934. 322.
61. M. Hochrein en Ch. J. Keller. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 164. 1932. 529 en 552.
62. M. Hochrein en Ch. J. Keller. Klin. Wchschr. 11. 1932. 231.
63. M. Hochrein en Ch. J. Keller. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 166. 1932. 229.
64. M. Hochrein en K. Matthes, Pflüger's Arch. 231. 1932. 207.
65. M. Hochrein, Ch. J. Keller en K. Matthes. Arch. exp. Path. u. Pharm. 176. 1934. 429.
66. M. Hochrein en Ch. J. Keller. Klin. Wchschr. 13. 1934. 1383.
67. T. Sjöstrand. Klin. Wchschr. 13. 1934. 169.
68. E. D. Churchill en A. Agassiz. Am. J. Physiol. 76. 1926. 6.
69. J. Ch. Sjöblom. Skand. Arch. f. Physiol. 32. 1915. 1.
70. R. S. Creed en D. H. Hertz. J. Physiol. 78. 1933. 85.
71. J. W. G. ter Braak en J. van Niekerk, Pflüger's Arch. 235. 1935. 582.
72. W. R. Hess. Pflüger's Arch. 237. 1936. 24.
73. W. E. Dixon en F. Ransom. J. Physiol. 45. 1912. 413.
74. H. Fröhlich. Arch. f. Path. u. Pharm. 151. 1930. 323.
75. G. V. Anrep en Adli Samaan. J. Physiol. 77. 1932. 1.
76. P. Mathieu en H. Hermann. J. Physiol. et. Path. Gen. 23. 1925. 39 en 539.
77. J. Kraan. Over het onderzoek der longfunctie. Groningen. 1936.
78. H. Head. J. Physiol. 10. 1889.
79. H. Löhr. Klin. Wchschr. 2. 1923. 2278.
80. M. N. J. Dirken en Jt. Niemeyer. Arch. Néerl. d. Physiol. 20. 1935. 562.
81. A. Fleisch. Zeitschr. f. Exper. Med. 72. 1930. 384.

82. R. Gesell en C. Moyer. Quart. J. Exp. Physiol. 25. 1935. 13.
 83. C. Heymans, J. J. Bouckaert en L. Dautrebande. Arch. internat. Pharmacodyn. 39. 1930. 400.
 84. E. Jacobson. Progressive Relaxation. Chicago. 1931.
 85. Sollmann. Manual of Pharmacology. 3e druk. 288.
 86. J. S. Haldane en J. Priestley. Respiration. Oxford. 1935.
 87. Y. Henderson. zie F. H. Scott. (33).
 88. Glazer, Winkler en Gay. zie Gesell en Moyer. (82).
 89. F. Schenck. Pflüger's Arch. 79. 1900. 319.
 90. R. Brinkman en E. van Dam. Koninkl. Academie van Wetensch. 29. 1920.
 91. D. G. W. van Voorthuysen en J. W. G. ter Braak. Pflüger's Arch. 238. 1936. 307.
 92. A. Sercer, Otalaryngologia slav. 1. 1929. 240.
-

